

Über Cyanovinyl-cyclopentadiene und Cyanovinyl-pyrrole

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Silvia Radau

aus Hagen

Marburg 1972

1973

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553805_0068

Über Cyanovinyl-cyclopentadiene und Cyanovinyl-pyrrole

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Silvia Radau

aus Hagen

Marburg 1972

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Gedruckt mit Unterstützung
des Präsidenten der Philipps-Universität



Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 14. 12. 1972

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 2. 1973

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Hartke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme

Die vorliegende Arbeit entstand an dem
von Herrn Professor Dr. Dr. h. c. Horst Böhme
und Herrn Professor Dr. Klaus Hartke geleit-
eten Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie der Philipps-Univer-
sität Marburg/Lahn auf Anregung und unter
Anleitung von

Herrn Professor Dr. Klaus Hartke.

Für die großzügige Unterstützung und stets
wohlwollende Förderung möchte ich Herrn
Professor Böhme und Herrn Professor Hartke
an dieser Stelle herzlich danken.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft bin
ich für Sachbeihilfen zu Dank verpflichtet.

Meinen Eltern und meinem Mann gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

	Seite
1. Einleitung	1
2. Elektrophile Substitutionen am Cyclopentadien	4
2.1. mit 2-Cyanacrylnitrilen <u>11</u> und 2-Cyanacrylsäureestern <u>12</u>	4
2.1.1. mit 3-Methoxy-2-cyanacrylnitril (<u>11a</u>) und 3-Methoxy-2-cyanacrylsäureester (<u>12a</u>)	4
2.1.2. mit 3-Äthoxy-3-methyl-2-cyanacrylnitril (<u>11b</u>) und 3-Äthoxy-3-methyl-2-cyanacrylsäureester (<u>12b</u>)	12
2.1.3. mit 3-Methylmercapto-3-phenyl-2-cyanacrylnitril (<u>11c</u>)	13
2.1.4. mit 3,3-Dimethylmercapto-2-cyanacrylnitril (<u>11d</u>)	14
2.1.5. mit den S,N-Acetalen <u>11e</u> und <u>11f</u>	14
2.1.6. Cyclisierungsversuche an einigen Cyclopentadienen	19
2.2.1. Umsetzung von Cyclopentadien mit 1-Aza-3-thia-1-cyan-2-morpholinobuten-1 (<u>37</u>)	21
2.2.2. Cyclisierungsversuche an dem Gemisch der Cyclopentadiene <u>38a</u> und <u>38b</u>	23
3. Darstellung von substituierten Pyrazolen	24
3.1. aus Pyrazol-Natrium und 3-Methylmercapto-3-phenyl-2-cyanacrylnitril (<u>11c</u>)	24
3.2. Kondensation von Acetylpyrazolen mit Malonitril	26
3.3. Cyclisierungsversuche von <u>43</u> und <u>45</u>	29

	Seite
4. Reaktionen von Pyrrol-Grignard-Reagenz	32
4.1. mit 3-Amino-3-methylmercapto-2- cyanacrylnitrilen	34
4.2. mit dem S,S-Ketenacetal <u>11d</u> und dem S,O-Ketenacetal <u>64</u>	44
4.3. mit den 2-Cyanacrylnitrilen <u>11b</u> und <u>11c</u>	48
4.4. UV-Spektren einiger 2-substituierter Pyrrole	51
5. Cyclisierungsversuche an 2-substituierten Pyrrolen	53
5.1. durch Basenkatalyse zu 3H-Pyrrolizinen	54
5.1.1. Cyclisierung von <u>57</u> und <u>58</u>	54
5.1.2. Reaktionen an der Iminogruppe des 3H-Pyrrolizins <u>75</u>	60
5.1.3. Reaktionen des Pyrrolizinsalzes <u>79</u>	66
5.1.4. Cyclisierung von <u>65</u>	72
5.1.5. Cyclisierung von <u>66</u> und Substitutionsreaktionen	73
5.1.6. Elektronenspektren einiger 3H-Pyrrolizine	77
5.1.7. Cyclisierung von <u>59</u> zum 3H-Pyrrolizin ohne Aminkatalyse	80
5.2. Abweichende Reaktionen von 2-[2,2-Dicyan-1- phenyl-vinyl]-pyrrol (<u>67</u>) mit Basen	89
5.2.1. mit Piperidin	89
5.2.2. mit Natriummercaptid	94
6. Einige Reaktionen von Pyrrol-Natrium mit 3-Methylmercapto-3-phenyl-2-cyanacryl- nitril (<u>11c</u>)	97
7. Zusammenfassung	101

Experimenteller Teil

	Seite
Allgemeine Bemerkungen	105
1- [2,2-Dicyan-vinyl] -cyclopentadien (<u>14</u>)	106,107
1- [2-Cyan-2-methoxycarbonyl-vinyl] -cyclopentadien (<u>15a</u>)	106,107
4,9-Di [2,2-dicyan-vinyl] -3,8-tricyclo [5.2.1.0 ^{2,6}] - decadien (<u>16a</u>)	109
1- [2,2-Dicyan-1-phenyl-vinyl] -cyclopentadien (<u>29</u>)	106,108
1- [2,2-Dicyan-1-methylmercapto-vinyl] -cyclopentadien (<u>30</u>)	106,109
1- [2,2-Dicyan-1-piperidino-vinyl] -cyclopentadien (<u>32</u>)	110
1- [2,2-Dicyan-1-morpholino-vinyl] -cyclopentadien (<u>33</u>)	111
1-Aza-3-thia-1-cyan-2-morpholinobuten-1 (<u>37</u>)	111
N ¹ -(3-Oxapentametylen)-N ² -cyan-cyclopentadien- carboxamidine (<u>38a</u>) und (<u>38b</u>)	112
1- [2,2-Dicyan-1-phenyl-vinyl] -pyrazol (<u>41</u>)	113
3- [2,2-Dicyan-1-methyl-vinyl] -pyrazol (<u>43</u>)	114,115
3-Methyl-4- [2,2-dicyan-1-methyl-vinyl] -pyrazol (<u>45</u>)	114,115
1-Acetyl-3- [2,2-dicyan-1-methyl-vinyl] -pyrazol (<u>48</u>)	116
1- [2,2-Dicyan-1-morpholino-vinyl] -pyrrol (<u>56</u>)	116
2- [2,2-Dicyan-1-morpholino-vinyl] -pyrrol (<u>57</u>)	117
2- [2,2-Dicyan-1-piperidino-vinyl] -pyrrol (<u>58</u>)	118
2- [1-Anilino-2,2-dicyan-vinyl] -pyrrol (<u>59</u>)	119
1- [2-Cyan-2-methoxycarbonyl-1-piperidino-vinyl] - pyrrole (<u>63a</u>) und (<u>63b</u>)	120
2-Cyan-3,3-dipyrrolyl-2'-acrylnitril (<u>65</u>)	121
2- [2,2-Dicyan-1-methylmercapto-vinyl] -pyrrol (<u>66</u>)	122
2- [2,2-Dicyan-1-phenyl-vinyl] -pyrrol (<u>67</u>)	123
2- [2,2-Dicyan-1-methyl-vinyl] -pyrrol (<u>68</u>)	124
2-Cyan-3-imino-1-morpholino-3H-pyrrolizin (<u>74</u>)	125

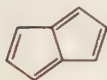
	Seite
2-Cyan-3-imino-1-piperidino-3H-pyrrolizin (<u>75</u>)	125, 126
2-Cyan-3-methylimino-1-piperidino-3H-pyrrolizine (<u>78a</u>) und (<u>78b</u>)	134 127
2-Cyan-3-dimethylimonio-1-piperidino-3H- pyrrolizinjodid (<u>79</u>)	128
1-Methyl-2-[2,2-dicyan-1-piperidino-vinyl]-pyrrol (<u>81</u>)	129
2-Cyan-3-oxo-1-piperidino-3H-pyrrolizin (<u>82</u>)	130
3-Acetylimino-2-cyan-1-piperidino-3H-pyrrolizin (<u>84</u>)	131
2-Cyan-3-isopropylimino-1-piperidino-3H- pyrrolizin (<u>95</u>)	131
2-Cyan-3-cyclohexylimino-1-piperidino-3H- pyrrolizin (<u>96</u>)	132
2-Cyan-3-imino-1-pyrrolyl-2'-3H-pyrrolizin (<u>97</u>)	133
2-Cyan-3-imino-1-methylmercapto-3H-pyrrolizin (<u>98</u>)	133
2-Cyan-3-imino-1-pyrrolidino-3H-pyrrolizin (<u>99</u>)	134, 135
2-Cyan-3-imino-1-isopropylamino-3H-pyrrolizin (<u>100</u>)	135
2-Cyan-1-cyclohexylamino-3-imino-3H-pyrrolizin (<u>101</u>)	136
3-Imino-1-methylamino-2-(N ² -methylcarboxamidin)-3H- pyrrolizin (<u>102</u>)	136
2-[2-Cyan-1-methylamino-vinyl-2-carboxamid]-pyrrol (<u>103</u>)	137
1-Anilino-2-cyan-3-imino-3H-pyrrolizin (<u>104</u>)	138
2-Cyan-3-imino-1-N-methylanilino-3H-pyrrolizin (<u>105</u>)	139
2-Cyan-1-N-methylanilino-3-methylimino-3H- pyrrolizin (<u>106</u>)	139
Spaltprodukt <u>108b</u>	140
6-Cyan-5-methylmercapto-7-phenyl-1H-pyrrolo [3,2-b]- pyridin (<u>114</u>)	141
2-Cyan-3-phenyl-3,3-dipyrrolyl-1'-propionitril (<u>119</u>)	142
1-[2,2-Dicyan-1-phenyl-vinyl]-pyrrol (<u>118</u>)	144

Theoretischer Teil

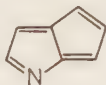
1. Einleitung

In den letzten Jahren sind zur Darstellung von nichtbenzoiden, bicyclischen Aromaten mit konjugierten Doppelbindungen sowohl in der carbocyclischen als auch in der heterocyclischen Reihe zahlreiche Versuche unternommen worden.

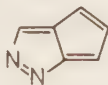
Als typischer Vertreter der carbocyclischen Reihe soll das Pentalen 1 genannt werden ¹⁻⁵⁾. In der heterocyclischen Reihe mit Stickstoff als Heteroatom wären je nach Lage des Heteroatoms im Ring oder in der Brücke z.B. das 1-Azapentalen 2 bzw. 1,2-Diazapentalen 3 von dem 3H-Pyrrolizin 4 ⁸⁾ oder 1H-Pyrrolizin 5 ⁹⁾ zu unterscheiden. Die genannten Verbindungen



1



2



3



4



5

genügen nicht der Hückel-Regel für cyclisch konjugierte

π -Systeme. Vertreter vom Typ des Pentalens 1 und des Dihydroazapentalens konnten jedoch durch Bildung ihres Dianions 1a ²⁾

bzw. Anions 6a ^{6,7)} in aromatische Salze mit 10 π -Elektronen überführt werden.

1) D.Ginsburg: Non Benzenoid Aromatic Compounds, Interscience, New York 1959

2) T.J.Katz u. M.Rosenberger, J.Amer.chem.Soc. 84, 865 (1962)

3) E.Le Goff, J.Amer.chem.Soc. 84, 3975 (1962)

4) K.Hafner, K.F.Bangert u. V.Orfanos, Angew.Chem. 79, 414 (1967)

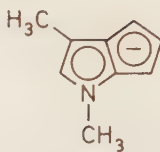
5) K.Hartke u. R.Matusch, Angew.Chem. 84, 61 (1972); Chem.Ber. 105, 2584 (1972)

6) H.Volz, U.Zirngibl u. B.Meßner, Tetrahedron Letters (London) 3593 (1970)

7) H.Volz, R.Draese, Tetrahedron Letters (London) 4917 (1970)

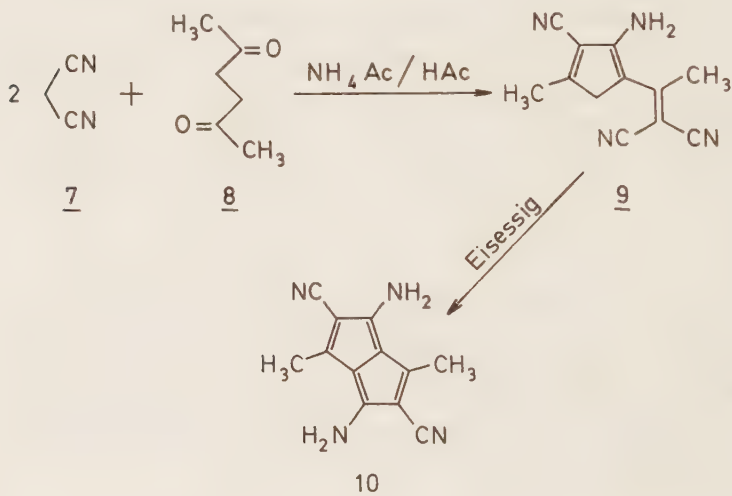


1a



6a

Zur Darstellung der drei Verbindungsklassen wurden verschiedene, zum Teil recht mühselige Wege eingeschlagen. Vollsynthetisierte neben dem bereits genannten Azapentalenderivat 6a noch ein 1,2,3-Trimethyl-1-azapentalen ⁷⁾. Anellierte Azapentalene sind einfacher zugänglich und wurden bereits 1959 von W. Treibs ¹⁰⁾ beschrieben.



8) W.Flitsch, R.Heidhues u. H.Paulsen, Tetrahedron Letters (London) 1181 (1968)

9) V.J.Mazzola, K.F.Bernady u. R.W.Frank, J.org.Chemistry 32, 486 (1967)

10) W.Treibs, Naturwiss. 46, 170 (1959)

Neben Hexaphenylpentalen ³⁾ und 1,3-Bis(dimethylamino)-pentalen ⁴⁾ gelang kürzlich ⁵⁾ die Synthese eines weiteren stabilen, nicht annellierten Pentalens, des 1,4-Diamino-3,6-dimethylpentalen-2,5-dicarbonitrils (10) aus dem entsprechenden Cyclopentadien 9 durch Kochen in Eisessig. Die Vorstufe 9 wurde durch Knoevenagel-Kondensation von 2 Mol Malonitril (7) und 1 Mol 2,5-Hexandion (8) dargestellt.

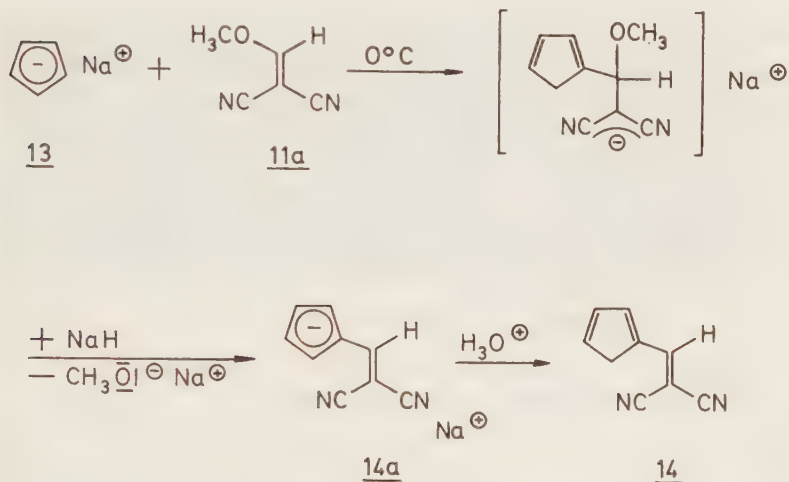
Hartke und Matusch führen die ungewöhnliche chemische und thermische Stabilität von 10 auf den Push-and-Pull-Effekt der Amino- und Nitrilgruppen an den Enden der beiden Dienteilstrukturen zurück.

Es erschien sinnvoll, auf den bei der Darstellung von 10 gemachten Erfahrungen aufzubauen und nunmehr die Synthese von weniger substituierten Bicyclen anzustreben und ihre Eigenschaften zu prüfen.

Als Reaktionsweg bot sich die direkte Substitution von Cyclopentadien oder Pyrrol durch Derivate des 2-Cyanacrylnitrils 11 oder des 2-Cyanacrylesters 12 und die anschließende Cyclisierung der gewonnenen Produkte an. Im Falle des Pyrrols sind theoretisch zweierlei Verbindungstypen zu erwarten: zum einen Derivate des 1-Azapentalens 2 und zum anderen solche des 3H-Pyrrolizins 4, je nachdem ob eine Cyclisierung des 2-substituierten Pyrrols über den C-3-Kohlenstoff oder den Stickstoff des Pyrrols erfolgt. Ein Ringschluß sollte in allen Fällen möglich sein, in denen das Endprodukt genügend stabilisiert werden kann.

Die als elektrophile Agenzien dienenden Acrylsäurederivate 11a-f und 12a und b sind gut kristallisierende Substanzen, die entsprechend leicht zugänglich sind.

sauerstoffempfindliche Salz 14a, welches nach dem Abziehen des Lösungsmittels und Ansäuern mit HCl in das gelbe kristalline Produkt 14 übergeht. Der Reaktionsablauf kann folgendermaßen formuliert werden:



Es erfolgt zunächst ein additiver Angriff des Cyclopentadienylanions an der aktivierten Doppelbindung von 11a unter anschließender Eliminierung von Alkohol. Um zu verhindern, daß ein Protonenaustausch zwischen dem gebildeten Methanol und noch nicht umgesetztem Cyclopentadienyl-Natrium stattfindet, wurden 2 Mol der Base Natriumhydrid eingesetzt.

Im IR-Spektrum von 14 (Abb. 1) erscheinen zwei konjugierte Nitrilgruppen bei 2212 cm^{-1} und 2208 cm^{-1} . Den $\text{C}=\text{C}$ -Valenzschwingungen des Cyclopentadiens und der exocyclischen Doppelbindung entsprechen Banden bei 1575 cm^{-1} und 1538 cm^{-1} und möglicherweise bei 1471 cm^{-1} (Tab. II). Das NMR-Spektrum (Abb. 2) ergibt ein ABX-System für die olefinischen Protonen

des Cyclopentadiens bei 6,85 ppm (H-3), 7,5 ppm (H-4) und 7,1 ppm (H-2). Die Methylengruppe tritt bei 3,7 ppm in Resonanz, und das an der exocyclischen Doppelbindung stehende Proton erscheint bei 7,73 ppm.

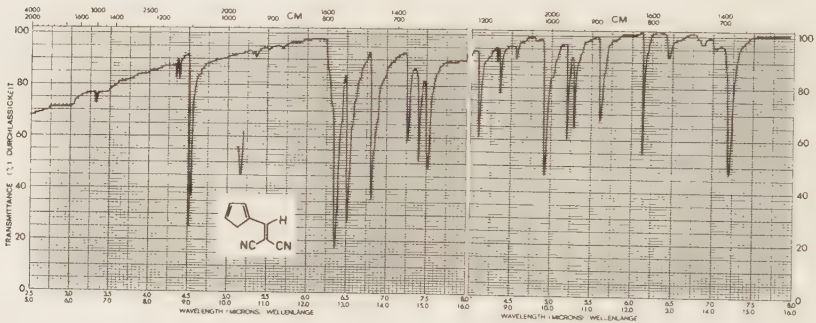


Abb. 1 : IR-Spektrum von 1-[2,2-Dicyan-vinyl] - cyclopentadien (14)

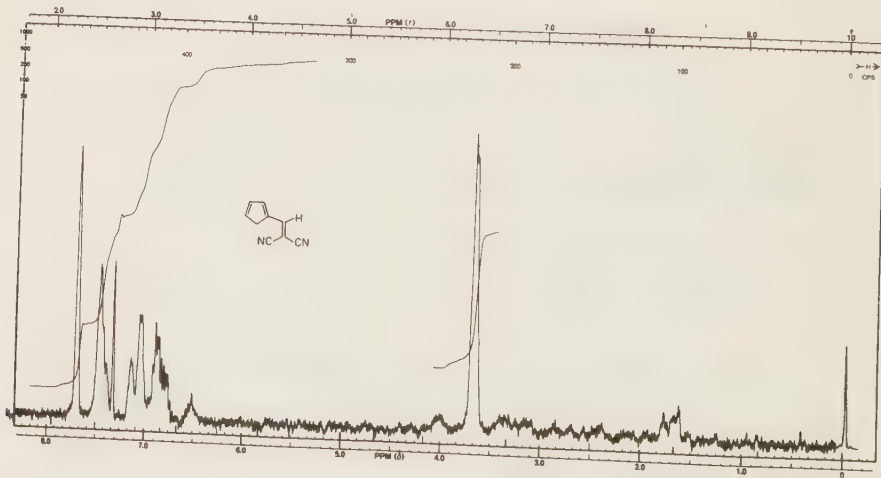


Abb. 2 : NMR-Spektrum (CDCl_3) von 14

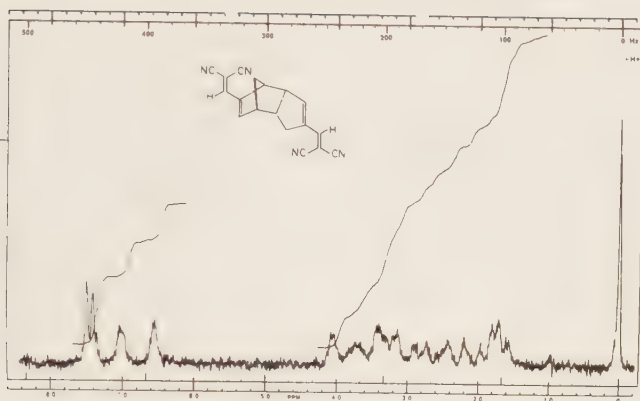
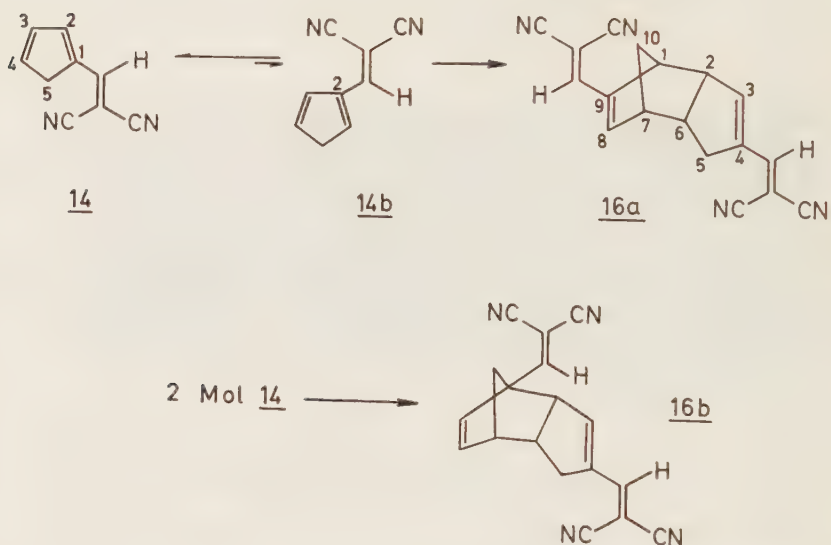


Abb. 3: NMR-Spektrum (d_6 -Aceton) von 16a

Läßt man 14 in Lösung oder in kristalliner Form stehen, so entsteht ein farbloses Produkt, dessen Summenformel auf ein Dimeres von 14 schließen läßt.

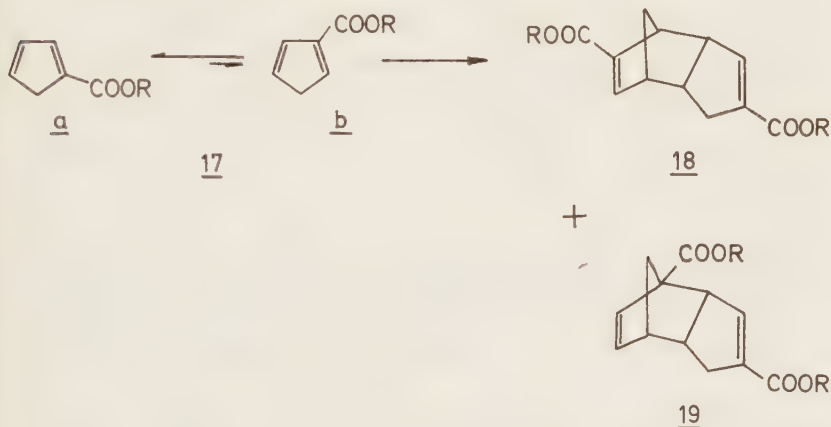
Im NMR-Spektrum (Abb. 3) des Dimeren 16 erscheinen neben den beiden exocyclischen Protonen (7,4 ppm und 7,5 ppm) lediglich zwei weitere olefinische Protonen bei 6,53 ppm und 7,0 ppm. Die übrigen Protonen ergeben komplexe, überlappende Signale zwischen 1,6 ppm und 4,1 ppm. Die Flächen der olefinischen und aliphatischen Protonensignale verhalten sich wie 4:8.

Die Reaktion läßt sich durch das folgende Formelschema verdeutlichen:



Danach reagiert **14** (Dienophil) mit seinem Tautomerem **14b** (Dien) in einer Diels-Alder-Reaktion zu **16a**. Das ebenfalls denkbare Addukt **16b**, das im NMR-Spektrum neben den exocyclischen Protonen drei weitere olefinische Protonen aufweisen sollte, läßt sich auf Grund des Flächenverhältnisses ausschließen. Auch das UV-Spektrum des Diels-Alder-Adduktes zeigt an den beiden, dicht beieinander liegenden Absorptionsmaxima (290,5 nm und 310-315 nm als Schulter), daß zwei ähnliche Chromophore im Molekül vorhanden sein müssen. In Struktur **16b** sollte dagegen die Differenz der beiden Maxima etwa 36-40 nm betragen, da nur einer der beiden Acrylnitrilreste zu einer weiteren Doppelbindung konjugiert ist.

Bereits Franklin und Mitarbeiter ¹⁸⁾ konnten in eingehenden Untersuchungen zeigen, daß bei der Dimerisierung des Cyclopentadiencarbonesters 17 die beiden Isomeren 18 und 19 entstehen, obwohl nach den Erfahrungen von Peters ¹⁹⁾ und Alder ²⁰⁾ neben dem monomeren Cyclopentadien 17a sein Tautomer 17b nicht nachzuweisen ist.

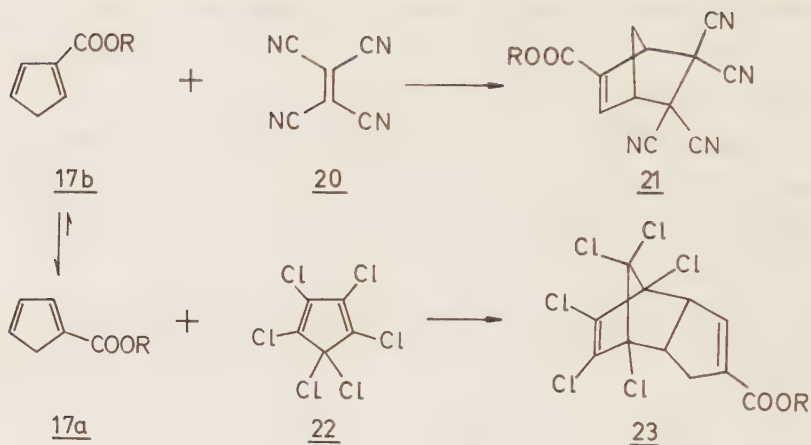


Franklin erweiterte seine Beobachtungen, indem er den monomeren Ester 17 mit dem sehr reaktiven Tetracyanoäthylen (20) umsetzte und dabei ausschließlich zu dem Diels-Alder-Addukt 21 gelangte. Andererseits reagiert 17 als Dienophil mit Hexachlorcyclopentadien (22) als Dien unter Bildung von 23. Das entstandene Produkt zeigt lediglich ein olefinisches Proton. Daraus läßt sich folgern, daß ein Cyclopentadien vom Typ 17 je nach dem verwendeten Reaktionspartner sowohl als Dienophil 17a als auch als Dien 17b zu reagieren vermag.

18) W.E.Franklin, C.H.Mack u. S.P.Rowland, J.org.Chemistry 33, 626 (1967)

19) D.Peters, J.chem.Soc. (London), 1761 (1959)

20) K.Alder u. H.Holzrichter, Liebigs Ann.Chem. 524, 147 (1936)

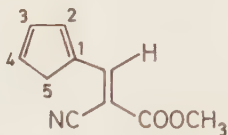


Auf Grund von elektronenspektroskopischen Untersuchungen schrieb Peters ¹⁹⁾ dem Carbonsäureester die Struktur 17a zu. Zur Frage, ob die von uns hergestellte Substanz der Struktur 14 oder 14b entspricht, könnte ebenfalls das UV-Spektrum Aufschluß geben: Der um eine Doppelbindung verlängerte Chromophor in 14 sollte im Vergleich zu seinem Dimeren 16a ($\lambda_{\max} = 310\text{--}315\text{ nm}$) eine bathochrome Verschiebung von etwa 36–40 nm zeigen, während bei einer gekreuzt konjugierten Stellung des Acrylnitrils in 14b nur eine gleichgerichtete Verschiebung von etwa 10 nm zu erwarten ist ^{21, 22)}. Der tatsächlich gefundene Wert ($\lambda_{\max} = 349,5\text{ nm}$) entspricht einer Rotverschiebung von 34,5–39 nm. Es ist daher anzunehmen, daß auch in unserem Falle eine dem Carbonester 17a analoge Struktur 14 vorliegt. Das im Gleichgewicht zu 14 vorliegende Tautomere

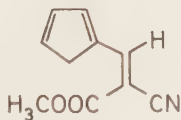
- 21) E.S.Stern u. C.J.Timmons, *Electronic absorption Spectroscopy in Organic chemistry*, S. 87, 3. Auflage, E.Arnold LTD London (1970)
- 22) H.C.Longuet-Higgins u. R.G.Sowden, *J.chem.Soc. (London)*, 1404 (1952)

14b ist offenbar in seiner Konzentration so gering, daß es sich spektroskopisch nicht nachweisen läßt.

Analog obiger Vorschrift gelingt auch die Darstellung des Cyclopentadiens 15 aus dem Acrylsäureester 12a. Das exocyclische Proton zeigt hier im NMR-Spektrum eine Verschiebung gegenüber dem von 14 um 0,44 ppm zu tieferem Feld (vgl. Tab.I, S. 15). Ein mögliches zweites Isomeres wurde nicht beobachtet. Verschiedene Arbeitsgruppen ²³⁻²⁶) haben gezeigt, daß ein cis-ständig zu einer Nitrilgruppe stehendes Proton zu höherem Feld verschoben ist als ein Proton mit einer cis-ständigen Estergruppe. Voraussetzung für eine sichere Isomerenzuordnung auf Grund solcher Anisotropieeffekte von Nitril- und Ester-Carbonylgruppe ist jedoch das Auftreten beider Isomeren 15a und 15b.



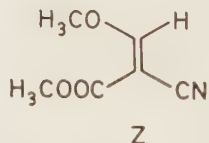
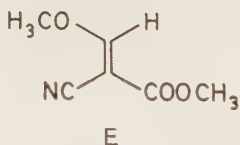
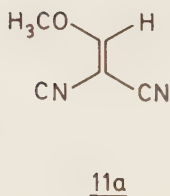
15a: E - Form



15b: Z - Form

-
- 23) D.V.Gardner u. D.E.Mc Greer, Canad. J. Chem. 48 2110 (1970)
 24) L.M.Jackman u. R.H.Wiley, J.chem.Soc. (London), 2881 (1960)
 25) T.Hayashi, I.Hori, H.Baba u. H.Midorikawa, J.org.Chemistry 30, 695 (1965)
 26) K.Hartke u. F.Meißner, Tetrahedron (London) 28, 875 (1972)

Als Vergleich kann man die Verhältnisse der zu 14 und 15 analogen Strukturen 11a und des Isomerengemisches 12a heranziehen, für das wegen des Auftretens beider Formen eine sichere Zuordnung zur E- und Z-Konfiguration nach den oben genannten Kriterien möglich ist. Dabei zeigt sich, daß die Verschiebungsdifferenz des Methinprotons von 11a ($\delta = 7,63$ ppm) und 12aE ($\delta = 8,07$ ppm) mit 0,44 ppm ebenso groß ist wie zwischen 14 und 15a. Das Proton des Z-Isomeren ⁺) von 12a tritt dagegen bei 7,5 ppm in Resonanz. Aus dieser vergleichenden Analyse läßt sich mit einiger Sicherheit ableiten, daß im Falle des Cyclopentadiens 15 das cis-Isomere 15a vorliegt.



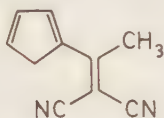
12a

2.1.2. Substitutionen am Cyclopentadien mit 3-Äthoxy-3-methyl-2-cyanacrylnitril (11b) und 3-Äthoxy-3-methyl-2-cyanacrylsäureester (12b)

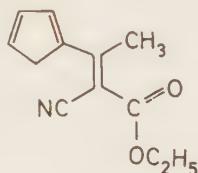
Setzte man 11b und 12b mit Cyclopentadienyl-Natrium um, so gelangte man zu Reaktionsprodukten, deren NMR-Spektren zwar zeigten, daß eine Umsetzung in der gewünschten Richtung

⁺) Das Z-Isomere läßt sich leicht durch Bestrahlen mit UV-Licht aus dem E-Isomeren gewinnen.

erfolgte, deren Reindarstellung wegen ihrer starken Zersetzlichkeit jedoch nicht gelang. Demnach übt eine CH_3 -Gruppe an der exocyclischen Doppelbindung keinerlei stabilisierende Wirkung auf die Ringsysteme in 27 und 28 aus.



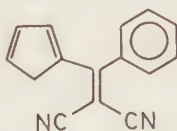
27



28

2.1.3. Substitution am Cyclopentadien mit 3-Methylmercapto-3-phenyl-2-cyanacrylnitril (11c)

Die Umsetzung mit 11c führte dagegen zu einer bei Raumtemperatur und in unpolaren Lösungsmitteln stabilen Verbindung 29, deren Struktur durch CHN-Analyse und spektroskopische Daten abgesichert ist (Tab. I, S. 15, Tab. II, S. 18).

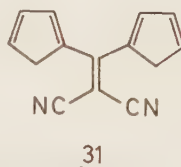
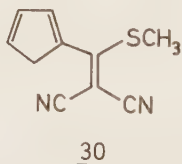


29

2.1.4. Reaktion von Cyclopentadien mit 3,3-Dimethylmercapto-2-cyanacrylnitril (11d)

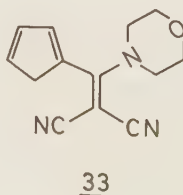
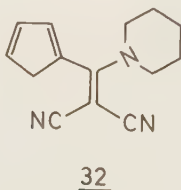
Die Darstellung des Cyclopentadiens 30 aus 11d erfolgte nach dem beschriebenen Schema. 30 ist nur etwa 15 Minuten bei Raumtemperatur, mehrere Stunden dagegen bei -70°C haltbar (IR- und NMR-Spektren: vgl. Tab. I, S. 15 und II, S. 18).

Eine Disubstitution von 11d mit 2 Mol Cyclopentadienyl-Natrium zu 31 gelang uns nicht.

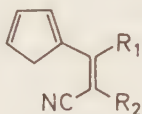


2.1.5. Reaktion von Cyclopentadien mit den S,N-Acetalen 11e und 11f

Zu stabileren Produkten 32 und 33 führt die Umsetzung von Cyclopentadienyl-Natrium mit 11e und 11f. Abweichend von den in Kapitel 2.1.1. beschriebenen Arbeitsbedingungen sind zu ihrer vollständigen Umsetzung Reaktionstemperaturen von mindestens 50°C erforderlich.



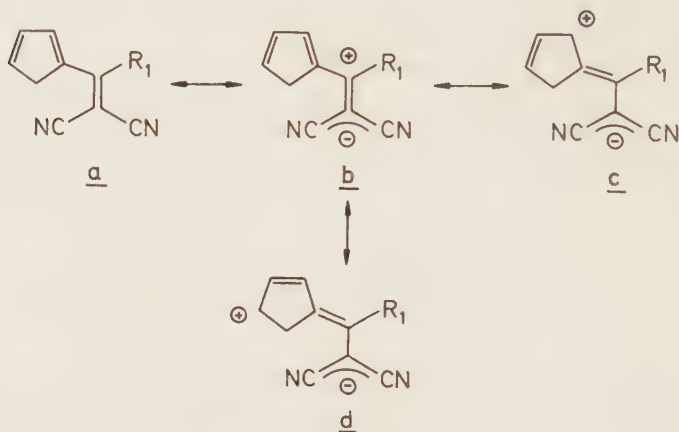
Im NMR-Spektrum (vgl. Tab. I) macht sich der abschirmende Einfluß der Aminsubstituenten an der exocyclischen Doppelbindung in einer auffallenden diamagnetischen Verschiebung der Methylenprotonen am C-5- und der olefinischen Protonen am C-2- und C-4-Kohlenstoff bemerkbar.



Nr.	R ₁	R ₂	-CH ₂ -	3	2	4	R ₁	R ₂
14	H	CN	3,7 m	6,85 m	7,1 m	7,5 m	7,73 bs	
15a	H	COOCH ₃	3,7 m	6,83 m	7,0 m	7,43 m	8,17 bs	3,91 s
29	C ₆ H ₅	CN	3,83 q	6,7 m	7,0 m	7,0 m	7,5 m	
30	SCH ₃	CN	3,63	6,8 m	7,0 m	7,6 m	2,63 s	
32		CN	3,3	6,7 m	6,7 m	7,07 m	1,73 m 3,6 m	
33		CN	3,33	6,7 m	6,8 m	7,13 m	3,8 m	

Tab. I : Chemische Verschiebung (δ in ppm) monosubstituierter Cyclopentadiene in CDCl₃

Der Typ des in 1-Stellung substituierten Cyclopentadiens kann als Resonanzhybrid der mesomeren Grenzformen a-d angesehen werden.



Aus der Elektronenverteilung in den formulierten Grenzstrukturen b-d folgt, daß der Charakter des Substituenten R_1 von entscheidendem Einfluß auf die chemische Verschiebung der Methylenprotonen am C-5 und der olefinischen Protonen am C-2 und C-4 sein dürfte. Wählt man das einfachste Cyclopentadien 14 als Standard, so zeigt sich, daß ein schwacher Elektronendonator wie z.B. die Mercaptogruppe die Methylenprotonen lediglich um 0,07 ppm zu höherem Feld zu verschieben vermag, während Aminsubstituenten als elektronenreiche Gruppen die Protonen am C-5-, C-4- und C-2-Kohlenstoff bereits um etwa 0,4 ppm diamagnetisch verschieben. Innerhalb der Amine läßt sich wiederum eine durch ihre unterschiedliche Basizität bedingte Abstufung beobachten. So zeigt Piperidin als die basischere Gruppe eine stärkere diamagnetische

sche Verschiebung als Morpholin. Im Zusammenhang mit diesen Überlegungen steht auch die Acidität der dargestellten Cyclopentadiene; d.h., je schwächer der Elektronendonatoreffekt eines Substituenten R_1 ist, desto stärker werden die Protonen am C-2-, C-4- und C-5-Kohlenstoff paramagnetisch verschoben, und um so acider sollte zugleich das entsprechende Cyclopentadien sein.

Auch aus den IR-Spektren (Tab. II) läßt sich das unterschiedliche Verhalten der Cyclopentadiene in Abhängigkeit zu der Basizität des Restes R_1 ableiten: So bedingen Aminreste in den Verbindungen 32 und 33 eine stärkere Polarisierung der exocyclischen Doppelbindung im Vergleich zu 14. Dies führt einmal zu einer stärkeren Kopplung der symmetrischen und asymmetrischen Nitrilschwingungen und zum anderen zu einer Verschiebung der exocyclischen C=C-Doppelbindungsvalenzschwingung nach längeren Wellen (Abb. 4). Auch hier gilt wieder, daß Piperidin als die basischere Gruppe eine stärkere Polarisierung der exocyclischen Doppelbindung verursacht als Morpholin. Die bei 1587 cm^{-1} und 1504 cm^{-1} erscheinenden Banden der Verbindungen 32 und 33 sind wahrscheinlich Schwingungen des Cyclopentadienringssystems.

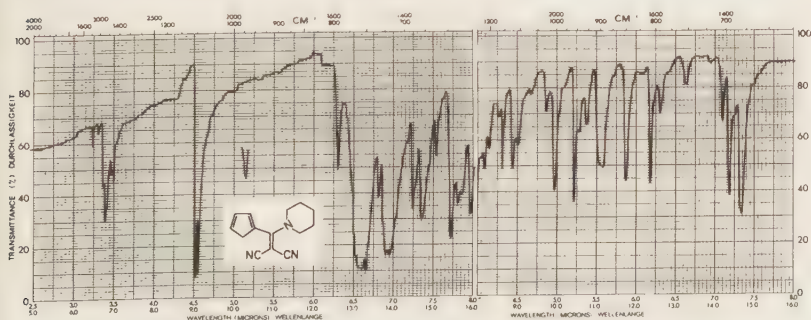
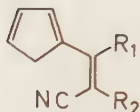


Abb. 4 : IR-Spektrum von 1-[2,2-Dicyan-1-piperidino-vinyl]-cyclopentadien (32)



Verb.	R ₁	R ₂	CN	C=C	weitere Banden
<u>14</u>	H	CN	2212 2208	1575 1538 1471	
<u>15a</u>	H	COOCH ₃	2212	1587 1550 1477	1733 C=O
<u>29</u>	C ₆ H ₅	CN	2212 2208	1555-1439 ^{+))}	
<u>30</u>	SCH ₃	CN	2212 2208	1493	
<u>32</u>		CN	2212 2198	1587 1515 1504	
<u>33</u>		CN	2212 2198	1587 1531 1504	

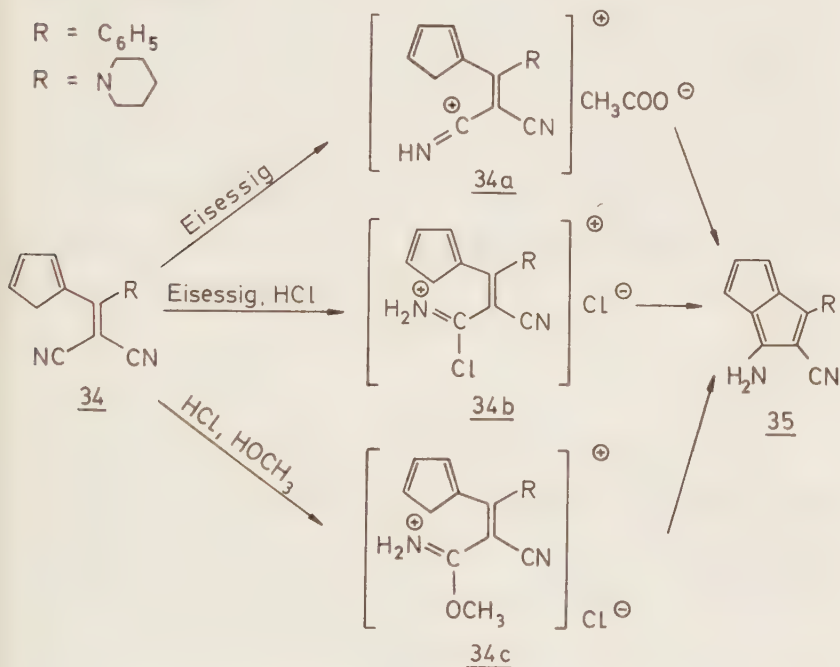
+) Zuordnung unsicher, wegen Überlappung mit Aromatenbanden

Tab. II : IR-Spektren monosubstituierter Cyclopentadiene

2.1.6. Cyclisierungsversuche an einigen Cyclopentadienen

Eine Cyclisierung der Cyclopentadiene sollte sowohl durch Aktivierung einer Nitrilgruppe im sauren Medium, als auch durch Aktivierung der Methylengruppe des Cyclopentadiens durch basische Katalyse möglich sein.

Wesentliche Versuche hierzu faßt die folgende Formelübersicht zusammen:



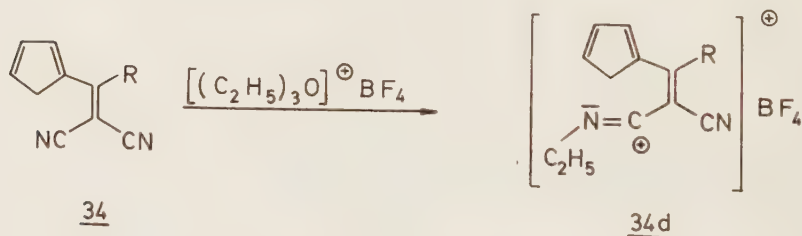
Als saure Katalysatoren wurden nacheinander Eisessig ⁵⁾, Eisessig/HCl ²⁷⁾ sowie Methanol/HCl ²⁸⁾ in Benzol oder Äther eingesetzt.

27) H. Stamm u. G. Führling, Tetrahedron Letters (London) 22, 1937 (1970)

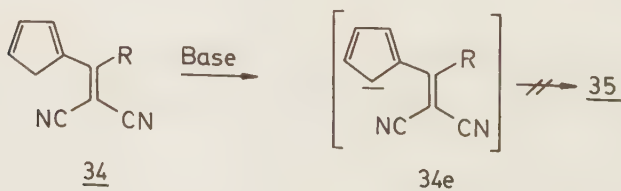
28) R. Mayer, S. Scheithauer u. D. Kunz, Chem. Ber. 99, 1405 (1966)

Die als Zwischenstufen anfallenden Imidacetate bzw. Imidchloride 34a und 34b und die Imidoesterhydrochloride 34c sollten einer leichten Cyclisierung zu dem Pentalen 35 zugänglich sein. In allen Fällen wurde jedoch nur eine Dunkel-färbung der Reaktionsmischung beobachtet. Bei der Aufarbeitung ließ sich größtenteils Ausgangsverbindung zurückgewin-nen. Weitere definierte Produkte waren nicht zu isolieren.

Der Versuch, eine der beiden Nitrilgruppen mit Triäthyl-oxoniumtetrafluoroborat in Methylenchlorid zum Nitrilium-salz 34d zu äthylisieren, verlief erfolglos.



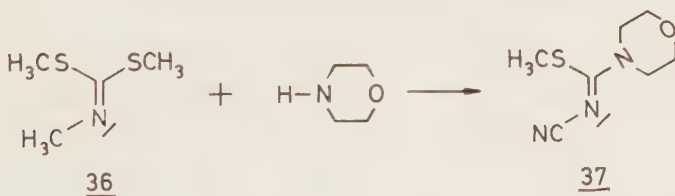
Auch die Aktivierung von 34 im basischen Milieu und die anschließende Cyclisierung des vermutlich intermediär ent-stehenden Zwischenproduktes 34e zum Pentalen 35 in einer Art Thorpe-Reaktion mißlang. Als Basen wurden nacheinander Natrium-



äthylat, Pyridin, Piperidin und Triäthylamin eingesetzt. Die IR-Spektren der halbfesten, braunen Produkte gaben keinen Hinweis auf eine Umsetzung in der gewünschten Richtung.

2.2.1. Umsetzung von Cyclopentadien mit 1-Aza-3-thia-1-cyan-2-morpholinobuten-1 (37)

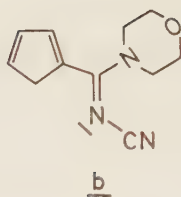
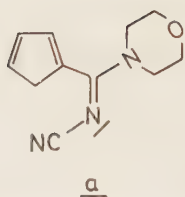
Ausgehend von der Überlegung, daß möglicherweise ein elektronegativeres Heteroatom eine Stabilisierung des als Endprodukt gewünschten Bicyclus bewirken könnte, wurde nunmehr die Synthese von Heterofünfringen angestrebt. Ersetzt man im Dimethyl-cyanamidodithiokohlensäureester 36 ^{29,30)} eine Mercaptogruppe durch ein Amin z.B. Morpholin, so gelangt man zu 37.



Bei der Umsetzung von 37 mit Cyclopentadienyl-Natrium in der unter 2.1.5. beschriebenen Weise erhält man ein Isomeren-gemisch, das vermutlich aus den Komponenten 38a und 38b besteht.

29) A.Hantzsch u. M.Wolvekamp, Liebigs Ann.Chem. 331, 282 (1904)

30) R.J.Timmons u. L.S.Wittenbrook, J.org.Chemistry 32, 1566 (1967)



38

Die bei 3,31 ppm und 3,5 ppm im NMR-Spektrum des Gemisches erscheinenden Signale ordnen wir den beiden Methylengruppen zu. Die beiden Protonen der Methylengruppe von 38a treten vermutlich wegen des Anisotropieeffektes der cis-ständigen Nitrilgruppe bei tieferem Feld in Resonanz. Die olefinischen Protonen des Cyclopentadiens ergeben ein ABX-Spektrum bei 6,65 ppm und 6,86 ppm (Abb. 5).

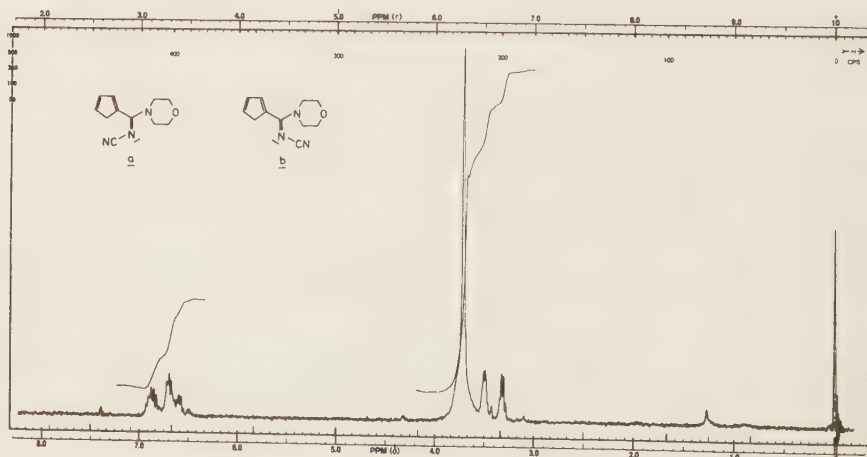


Abb. 5 : NMR-Spektrum (CDCl_3) des Isomerengemisches 38a und b

Das IR-Spektrum zeigt eine verhältnismäßig breite, konjugierte Nitrilgruppe bei 2188 cm^{-1} und die Doppelbindungsvalenzschwingungen des Cyclopentadiens und der C=N-Bindung bei 1600 cm^{-1} und 1550 cm^{-1} (Abb. 6).

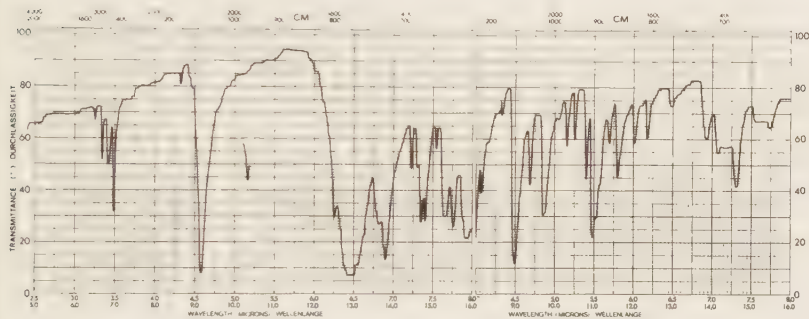
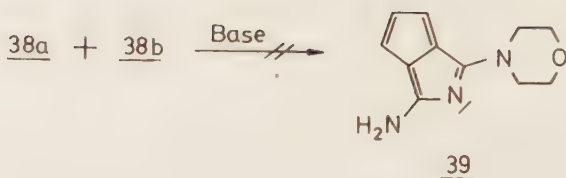


Abb. 6 : IR-Spektrum von 38a und b

2.2.2. Cyclisierungsversuche an dem Gemisch der Cyclopentadiene 38a und 38b

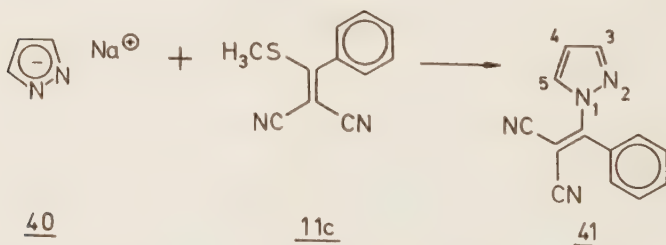
Arbeitet man unter den in Kapitel 2.1.6. erläuterten cyclisierenden Bedingungen, so zeigt sich auch hier, daß eine saure Katalyse ausschließlich Ausgangsverbindung zurückgewinnen läßt. Eine basische Katalyse verläuft unter Bildung halbfester Zersetzungsprodukte. Aus dem Fehlen der NH-Valenzschwingungen einer primären Aminogruppe im IR-Spektrum wurde der Schluß gezogen, daß auch hier einer Cyclisierung zum 2-Azapentalen 39 Mißerfolg beschieden war.



3. Darstellung von substituierten Pyrazolen

3.1. aus Pyrazol-Natrium und 3-Methylmercapto-3-phenyl-2-cyanacrylnitril (11c)

Setzt man analog zu dem in Kapitel 2.1.5. beschriebenen Weg Pyrazol-Natrium (40) in der Siedehitze mit 11c um, so entsteht nach dem Hydrolysieren mit Eiswasser das 1-substituierte Pyrazol 41.



Das NMR-Spektrum (Abb. 7) von 41 zeigt ein AMX-System für die miteinander koppelnden Pyrazolprotonen mit $\sigma^{\text{H-5}} = 7,42$ ppm, $\sigma^{\text{H-4}} = 6,6$ ppm und $\sigma^{\text{H-3}} = 8,02$ ppm. Die Kopplungskonstanten betragen $J_{34} = 1,7$ Hz, $J_{35} = 0,5$ Hz und $J_{45} = 2,9$ Hz.

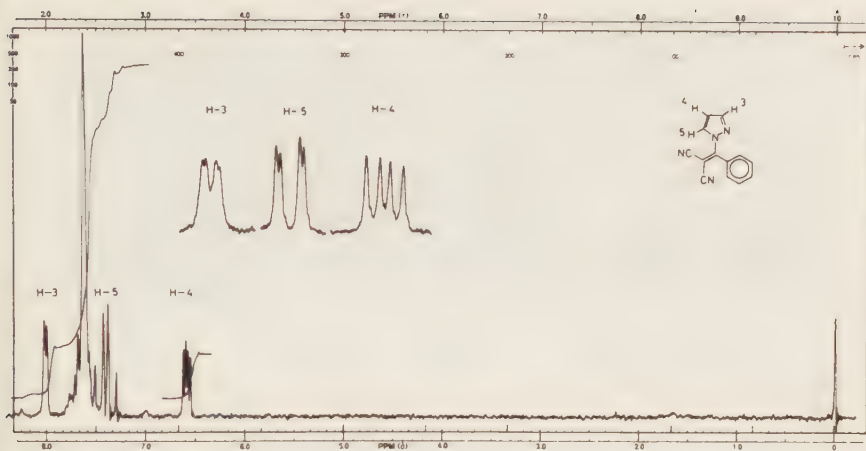


Abb. 7 : NMR-Spektrum (CDCl_3) von 1-[2,2-Dicyan-1-phenyl-vinyl]-pyrazol (41)

Diese Werte stimmen mit den in der Literatur gefundenen Angaben über 1-substituierte Pyrazole überein. Tensmeyer und Ainsworth ³¹⁾ beschreiben, daß unabhängig, ob in 1-Stellung Alkylreste oder elektronenziehende Substituenten stehen, die Kopplungskonstanten J_{45} stets größer sind als J_{34} .

Im IR-Spektrum (Abb. 8) erscheint eine konjugierte Nitrilgruppe bei 2237 cm^{-1} , sowie Doppelbindungsvalenzschwingungen bei 1605 cm^{-1} und 1538 cm^{-1} , die mit den Aromatenbanden überlappen. Von Mirone und Vampiri ³²⁾ wird die $\text{C}=\text{N}$ -Valenzschwingung im Pyrazol mit 1592 cm^{-1} angegeben.

31) L.G.Tensmeyer u. C.Ainsworth, J.org.Chemistry 31, 1878 (1966)

32) P.Mirone u. M.Vampiri, Atti accad. nazl. Lincei, Rend., Classe sci. fis., mat. e nat., 12, 583 (1952); C.A. 46, 9423g (1952)

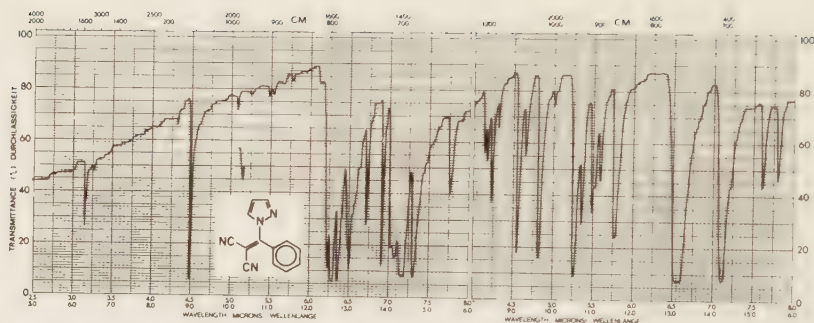


Abb. 8 : IR-Spektrum von 41

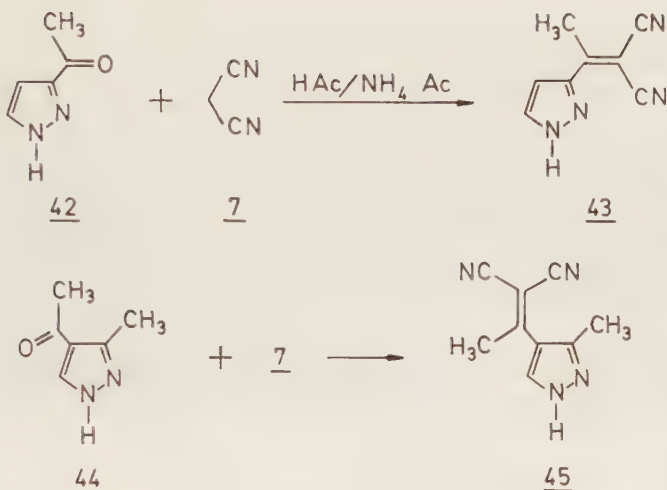
3.2. Kondensation von Acetylpyrazolen mit Malonitril

Da die Umsetzung von Acrylnitrilen mit Pyrazol-Natrium ausschließlich zu N-alkylierten Produkten führt (Kap. 3.1.), wurden nunmehr Acetylpyrazole wie z.B. 42 und 44 mit Malonitril in einer Knoevenagel-Reaktion kondensiert, was entweder zu dem in 3-Stellung einen Acrylnitrilrest tragenden Pyrazol 43 oder analog dazu zu dem in 4-Stellung substituierten Pyrazol 45 führt. Als Katalysator erwies sich in beiden Fällen ein Eis-essig/Ammoniumacetat-Gemisch als geeignet. Die als Ausgangsmaterial eingesetzten Acetylpyrazole 42 ^{33,34)} und 44 ³⁵⁾ sind auf bereits beschriebenen Wegen zugänglich.

33) C.C.Price u. J.A.Pappalardo, J.Amer.chem.Soc. 72, 2613 (1950)

34) A.N.Nesmeyanov u. N.K.Kochetkov, Doklady Akad. Nauk SSSR 77, 65-68 (1951); C.A. 46, 497 (1952)

35) L.Panizzi u. O.Bernati, Gazz.chim.ital. 76, 74 (1946)



Die NMR-Spektren der erhaltenen Verbindungen lassen sich einfach deuten: Pyrazol 43 zeigt zwei Dubletts der beiden koppelnden Protonen $\sigma^{\text{H-4}} = 7,25 \text{ ppm}$ und $\sigma^{\text{H-5}} = 8,04 \text{ ppm}$ mit $J_{45} = 2,5 \text{ Hz}$, während das NH-Proton bei $12,5 \text{ ppm}$ in Resonanz tritt (Abb. 9).

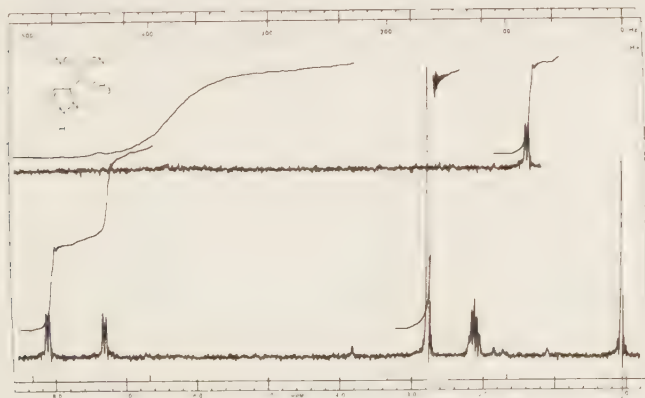


Abb. 9 : NMR-Spektrum (d_6 -Aceton) von 3-[2,2-Dicyan-1-methyl-vinyl]-pyrazol (43)

Das H-5-Proton des Pyrazols 45 erscheint als Singulett bei 8,2 ppm, das NH-Proton bei 12,2 ppm.

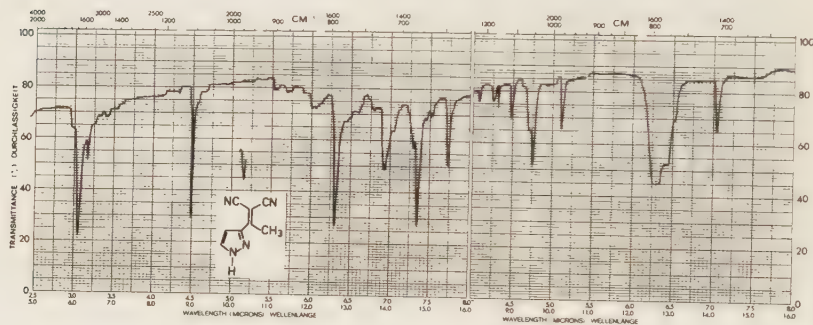
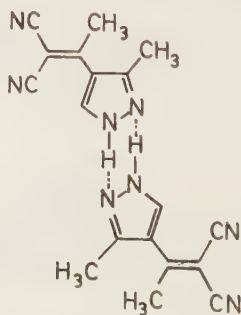


Abb. 10 : IR-Spektrum von 43

Das IR-Spektrum (Abb. 10) von 43 zeigt eine NH-Valenzschwingung bei 3279 cm^{-1} und zwei konjugierte Nitrilgruppen bei 2232 cm^{-1} , eine davon nur als Schulter. Eine weitere starke Bande, die vermutlich der C=N-Valenzschwingung des Ringes zuzuordnen ist, absorbiert bei 1587 cm^{-1} .

Pyrazol 45 (Abb. 11) zeichnet sich in seinem IR-Spektrum durch eine stark wasserstoffbrückengebundene NH-Schwingung aus, die auf eine dimere Struktur 45a hinweist.



45a

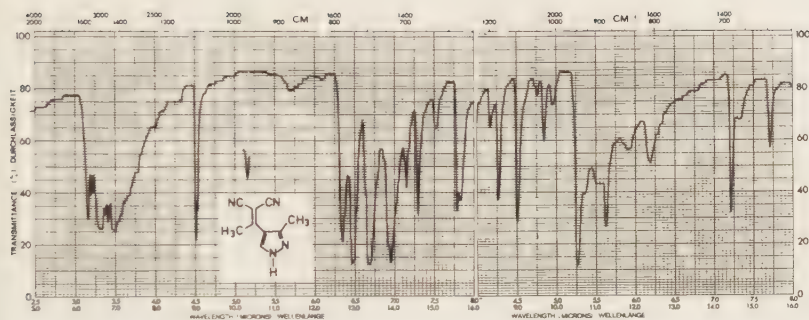
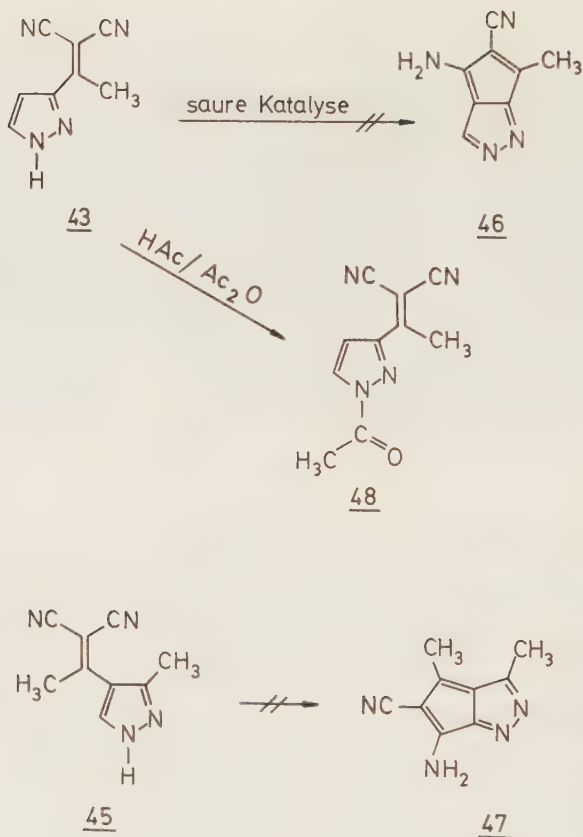


Abb. 11 : IR-Spektrum von 45

3.3. Cyclisierungsversuche von 43 und 45

Cyclisierungen von 43 und 45 sollten zu den Diazapentalenen 46 und 47 führen. Umsetzungen im sauren Milieu analog den in Kapitel 2.1.6. beschriebenen Bedingungen verliefen jedoch ebenso erfolglos wie bei den Cyclopentadienen. Auch hier wurden ausschließlich die Ausgangsprodukte zurückgewonnen. Führt man die Reaktion in Eisessig unter Zugabe von Acetanhydrid durch, so entsteht das N-acetylierte Pyrazol 48.



Im NMR-Spektrum von **48** erscheinen 2 Singulets für die beiden Methylgruppen bei 2,73 ppm und 2,77 ppm. Die beiden Pyrazolprotonen ergeben Dubletts bei 7,31 ppm (H-4) und 8,6 ppm (H-5). Das H-5-Proton ist wegen des Anisotropieeffektes der Carbonylgruppe des Acetylrestes in 1-Stellung im Vergleich zu **45** paramagnetisch verschoben (Tab. III). Im IR-Spektrum ist neben der konjugierten Nitrilgruppe bei 2237 cm^{-1} die Carbonylschwingung bei 1770 cm^{-1} charakteristisch (Tab. III).

Verb.	1	3	4	5	J(Hz)	LM	IR-Spektren (cm ⁻¹)
<chem>N#CC(=C(C#N)C1=CC=CC=C1)n2ccncc2</chem> <u>41</u>	7,65	8,02 (q)	6,6 (q)	7,42 (q)	$J_{34}=1,7$ $J_{45}=2,9$ $J_{35}=0,5$	CDCl ₃	2237 CN 1605 1592 1575 1538
<chem>N#CC(=C(C#N)C)C1=CC=CN1</chem> <u>43</u>	12,5	2,71	7,25 (d)	8,04 (d)	$J_{45}=2,5$	d ₆ - Aceton	3279 NH 2232 CN 1587 1443
<chem>N#CC(=C(C#N)C)C1=CC=C(C)N1</chem> <u>45</u>	12,2	2,52 +)	2,65	8,2 (s)		"	3175 NH 2222 2212 CN 1580 1548 1502 1441
<chem>N#CC(=C(C#N)C)C1=CC=NC1C(=O)C</chem> <u>48</u>	2,77 (s)	2,73 (s)	7,31 (d)	8,6 (d)		"	2237 CN 1770 C=O 1587 1439

+) Zuordnung unsicher

Tab. III : IR- und NMR-Spektren (δ in ppm) substituierter Pyrazole

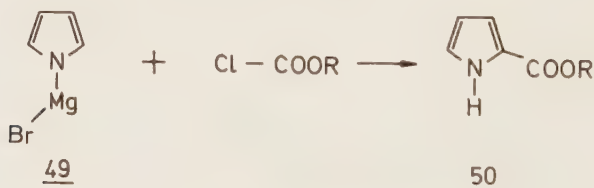
Erhitzt man 43 oder 45 in Äthanol mit einigen Tropfen Piperidin, so tritt starke Rotfärbung auf. Die beim Einengen der Lösung entstehenden halbfesten Produkte kristallisieren auf dem Tonteller durch. Ihre IR-Spektren zeigen

mehrere stark konjugierte Nitrilgruppen, die auf oligomere oder polymere Verbindungen hindeuten. Auf eine nähere Untersuchung dieser Produkte wurde daher verzichtet.

Da zwei elektronenziehende Heteroatome im Ring hinsichtlich einer Cyclisierung zu keinem Erfolg führten, werden im folgenden Pyrrole mit Acrylnitrilen umgesetzt.

4. Reaktionen von Pyrrol-Grignard-Reagenz ³⁶⁾

Oddo et al. ³⁷⁾ beschreiben, daß die Reaktion von Pyrrol-Grignard-Reagenz 49 mit Chlorameisenester in hoher Ausbeute zu dem 2-Carboalkoxypyrrol 50 führt.



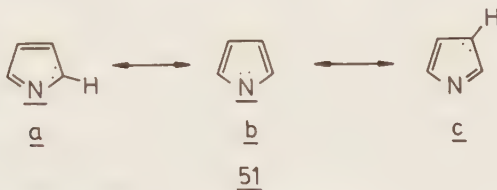
Spätere Alkylierungsreaktionen haben gezeigt, daß eine Substitution in 2-Stellung des Pyrrols sehr exakter Reaktionsbedingungen bedarf, weil in Abhängigkeit von Lösungsmittel, Temperatur und Zeit 1-, 2- oder sogar 3-substituierte Pyrrole entstehen können. Alkalisalze des Pyrrols werden dagegen im allgemeinen N-substituiert ³⁸⁾.

36) H.Adkins, I.A.Wolff, A.Pavlic u. E.Hutchinson, J.Amer.chem.Soc. 66, 1293 (1944)

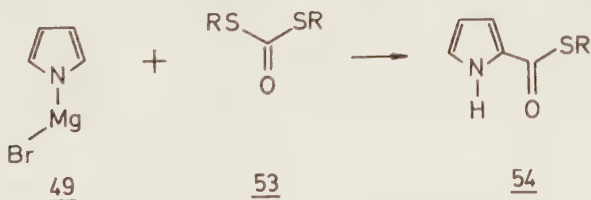
37) B.Oddo, Gazz.chim.Ital., 39, I, 649-59 (1906); C.A. 5, 686 (1911)

38) K.Schöfield, Hetero-aromatic Nitrogen Compounds S. 106, Butterworths, London (1967)

Oddo formulierte das Pyrrol-Grignard-Reagenz als C-substituierte Verbindung. Neuere NMR-spektroskopische Untersuchungen ³⁹⁾ deuten darauf hin, daß sowohl die Alkali- als auch die Magnesiumsalze des Pyrrols N-metalliert vorliegen.



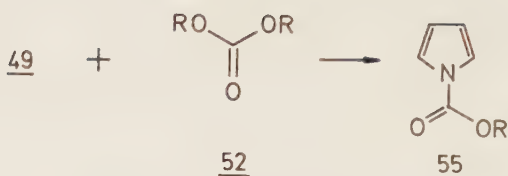
Der ambidente Charakter des Pyrrol-Anions in der Grignard-Verbindung, der sich eingrenzend durch die Grenzformen 49 und 51 beschreiben läßt ⁴⁰⁾, macht verständlich, daß z.B. Loader und Hugh ⁴¹⁾ bei der Umsetzung von Alkylthiocarbonaten 53 mit Pyrrol-Grignard-Reagenz zu 2-substituierten Pyrrolen 54 gelangen, während im gleichen Lösungsmittel aus den Alkylcarbonaten 52 N-substituierte Produkte 55 resultieren.



39) M.G.Reinecke, H.W.Johnson u. J.F.Sebastian, J.Amer.chem.Soc. 85, 2859 (1963)

40) A.R.Katritzky u. A.J.Boulton, Advances in Heterocycl. Chem. Bd. 11, 414 (1970)

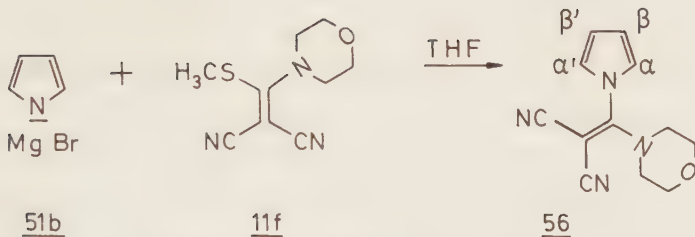
41) C.E.Loader u. Hugh J.Anderson, Canad.J.Chem. 49, 45 (1971)



Die im folgenden beschriebenen Umsetzungen von Pyrrol-Grignard-Reagenz mit 2-Cyanacrylnitrilen sind weitere Beispiele für die Synthese von 2-substituierten Pyrrolen. Die Grenzen der Reaktion werden an einigen Beispielen gezeigt.

4.1. Reaktionen von Pyrrol-Grignard-Reagenz mit 3-Amino-3-methylmercapto-2-cyanacrylnitrilen

Im allgemeinen ⁴¹⁾ wird als Lösungsmittel für Grignard-Umsetzungen Diäthyläther benutzt. Da die verwendeten S,N-Acetale kaum in Äther löslich sind, wurde für die folgenden Umsetzungen stets ein Gemisch von Äther/Benzol eingesetzt. Tetrahydrofuran erwies sich als ungeeignet, weil darin offenbar das Pyrrol-Grignard-Reagenz gemäß 51 weitgehend dissoziiert vorliegt, so daß in 80-proz. Ausbeute N-Substitution zum Pyrrol 56 erfolgt; ein C-alkyliertes Produkt konnte daneben nicht isoliert werden.



Im IR-Spektrum (Abb. 12) erscheinen neben zwei konjugierten Nitrilgruppen bei 2217 cm^{-1} und 2193 cm^{-1} eine starke Bande bei 1575 cm^{-1} , welche wir der exocyclischen Doppelbindung zuschreiben sowie weitere Banden bei 1531 cm^{-1} und 1477 cm^{-1} , die wahrscheinlich von Schwingungen des Pyrrolgerüsts herrühren ⁴²⁾.

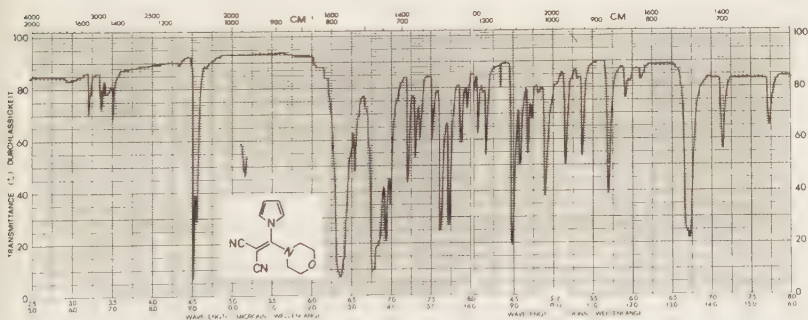


Abb. 12 : IR-Spektrum von 1-[2,2-Dicyan-1-morpholino-vinyl]-pyrrol (56)

42) A.R.Katritzky u. A.J.Boulton, Advances in Heterocycl. Chem. Bd. 11, 450 (1970)

Das NMR-Spektrum von 56 (Abb. 13) zeigt ein A_2X_2 -System⁴⁴⁾ für die α - und β -Protonen des Pyrrols mit zwei scharfen Triplets bei 7,2 ppm (α -Protonen) und 6,45 ppm (β -Protonen). Das Spektrum gleicht dem des N-Deuteropyrrols⁴³⁾. Allerdings werden im Falle von 56 die α -Protonen wegen des elektronenziehenden Substituenten in 1-Stellung zu höheren Frequenzen verschoben. Das Auftreten von zwei Triplets läßt sich damit erklären, daß die Kopplungskonstanten $J_{\alpha\beta}$ und $J_{\alpha\beta'}$ näherungsweise gleich sein müssen⁴⁵⁾, eine Beobachtung, die auch schon in anderen fünfgliedrigen Heterocyclen wie z.B. Furan

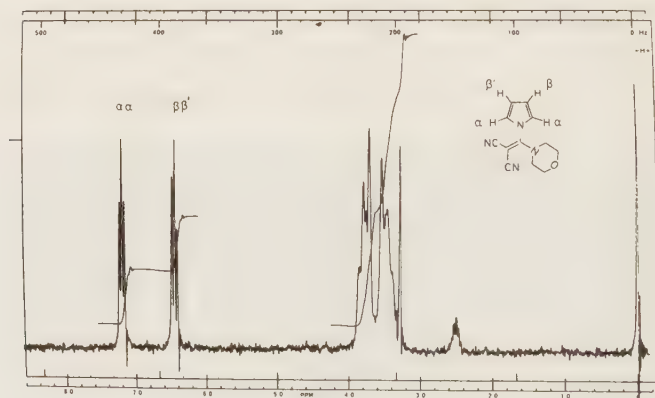


Abb. 13 : NMR-Spektrum (d_6 -DMSO) von 1-[2,2-Dicyan-1-morpholino-vinyl]-pyrrol (56)

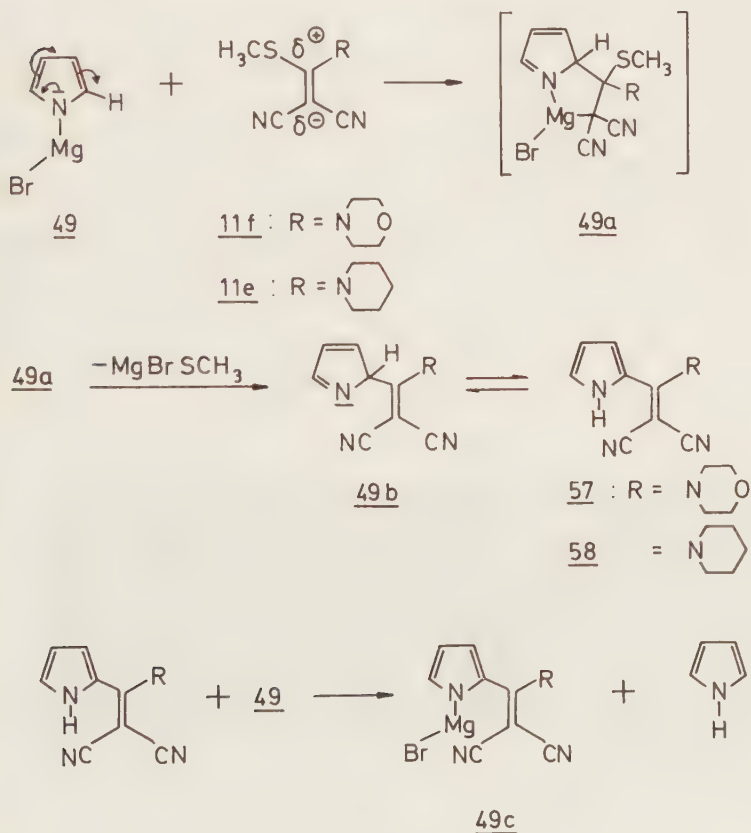
43) A.R.Katritzky u. A.J.Boulton, Adv. in Heterocycl. Chem. Bd. 11, 464 (1970)

44) J.A.Pople, H.J.Bernstein u. W.G.Schneider, Canad. J. Chem. 35, 487 (1957)

45) R.J.Abraham u. H.J.Bernstein, Canad.J.Chem. 37, 1056 (1959)

und Thiophen gemacht wurde. Diese Erkenntnis steht im Gegensatz zu den Verhältnissen im Benzol, wo o- und m-Kopplungen beträchtlich voneinander differieren.

In gewünschter Weise erfolgt C-Substitution in 2-Stellung, wenn man 1 Mol des in Benzol suspendierten S,N-Acetals 11e oder 11f mit 2 Mol Pyrrol-Grignard-Reagenz in Äther bei 50° C reagieren läßt. Dabei lassen sich die Pyrrole 57 und 58 in etwa 40- bis 50-proz. Ausbeute isolieren. Für den Reaktionsablauf wäre folgender Mechanismus denkbar:



Das Pyrrol-Grignard-Reagenz greift danach in einem ersten Schritt nucleophil an der aktivierten Doppelbindung des Acrylnitrils 11e oder 11f unter Bildung des fünfgliedrigen Übergangskomplexes 49a an. Dieser stabilisiert sich durch Abspaltung des Magnesiumsalzes MgBrSCH_3 . Das intermediär gebildete Pyrrol 49b, das sich sofort in das tautomere Produkt 57 bzw. 58 umlagert, ist acider als das Pyrrol-Grignard-Reagenz 49 und reagiert daher mit diesem unter Protonenaustausch zum Magnesiumsalz 49c. Für eine vollständige Umsetzung wurden 2 Mol Pyrrol-Grignard-Reagenz benötigt.

Im IR-Spektrum von 57 (Abb. 14) erscheint eine starke NH-Valenzschwingung bei 3305 cm^{-1} und zwei konjugierte Nitrilgruppen bei 2210 cm^{-1} und 2193 cm^{-1} . Wie bereits bei den Cyclopentadienen 32 und 33 (Tab. II, S. 18) beschrieben wurde, tragen auch in der Pyrrolreihe Aminsubstituenten in 3-Stellung des Acrylnitrils zu einer starken Schwingungskopplung der Nitrilgruppen bei (vgl. Tab. IV, S. 39). Die bei 1555 cm^{-1} und 1524 cm^{-1} auftretenden Banden sind Valenzschwingungen des Pyrrolringes und der exocyclischen Doppelbindung.

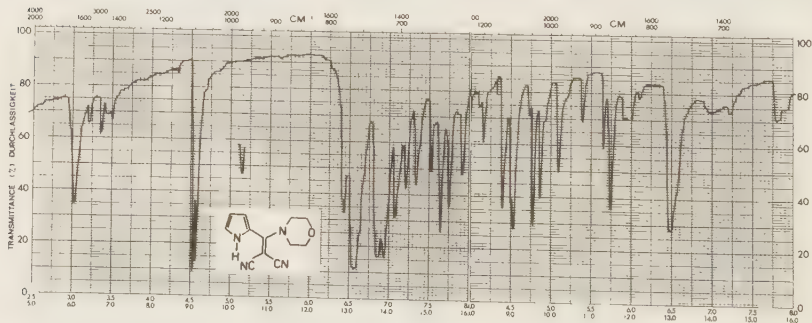
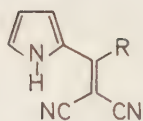


Abb. 14 : IR-Spektrum von 2-[2,2-Dicyan-1-morpholino-vinyl]-pyrrol (57)



Verb.	R	NH	CN	C=C	weitere Banden
<u>68</u>	CH ₃	3289	2227 2210	1556 1534	1443, 1422
<u>67</u>	C ₆ H ₅	3279	2227	1543 1527	1443, 1420
<u>66</u>	SCH ₃	3368	2218 2208	1546 1476	1460, 1394
<u>65</u>		3260	2220 2210	1554 1544 1510	1445, 1417
<u>57</u>		3305	2210 2193	1555 1524	1460, 1441
<u>58</u>		3258	2208 2190	1570 1530	1464, 1454 1440

Tab. IV : IR-Spektren 2-substituierter Pyrrole

Am Beispiel von 58 sollen die beobachteten NMR-spektroskopischen Werte erläutert werden (Abb. 15).

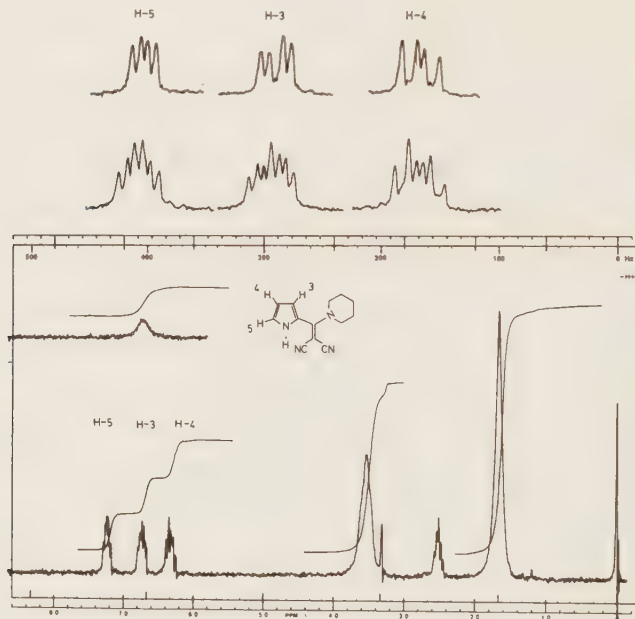


Abb. 15 : Unten: NMR-Spektrum (d_6 -DMSO) von 58
 Mitte: Dehnung der Pyrrolprotonen von 58
 Oben: Dehnung der N-deuterierten Verbindung

Die in d_6 -DMSO vermessene Substanz zeigt für die Pyrrolprotonen ein ABCX-System. Das NH-Proton koppelt mit allen drei Ringprotonen, was für das H-4-Proton ein Sextett bei 6,3 ppm, für das H-3 ein Septett bei 6,71 ppm und für das H-5 ein Sextett bei 7,25 ppm ergibt. Zur Vereinfachung des Spektrums und zur Ermittlung der Kopplungskonstanten J_{34} , J_{45} und J_{35}

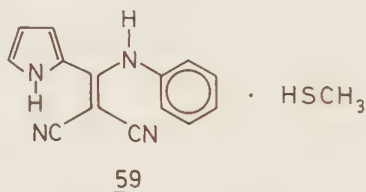
sind in der Literatur verschiedene Methoden beschrieben worden. Abraham und Bernstein ⁴⁶⁾ bedienen sich der Methode des N-H-D-Austausches. Zuverlässigere Resultate liefert die Entkopplung des NH-Protons durch Doppelresonanzmessung ⁴⁷⁾. Gronowitz und Hörnfeldt erreichen denselben Effekt durch basenkatalysierten Austausch des NH-Protons mit Piperidin ⁴⁸⁾. Letzterer wird durch elektronenziehende Substituenten in 2-Stellung noch beschleunigt. Alle drei Methoden führen zu Drei-Spin-Systemen, ähnlich denen von monosubstituierten Thiophenen und Furanen, die eine Bestimmung der Größe der Spinkopplung zwischen den Pyrrolprotonen zulassen. Wegen der experimentellen Einfachheit wurde in der vorliegenden Arbeit die N-Deuterierung zur Konstitutionsermittlung der hergestellten Pyrrole gewählt. Ein basenkatalysierter Protonenaustausch am Stickstoff konnte nicht verwendet werden, da hierbei bereits teilweise Cyclisierung zum 3H-Pyrrolizin eintritt (siehe Kap. 5.1.). Zur Deuterierung der Substanz wurde mit ein bis zwei Tropfen Deuteriumoxid versetzt. Der N-H-D-Austausch erfolgt so rasch, daß eine Messung ohne Wartezeit vorgenommen werden kann. Die Pyrrolprotonen der N-deuterierten Verbindung zeigen ein Spektrum vom ABM-Typ. Die Kopplungskonstanten betragen $J_{34} = 3,8 \text{ Hz}$, $J_{45} = 2,6 \text{ Hz}$ und $J_{35} = 1,35 - 1,4 \text{ Hz}$.

46) R.J.Abraham u. H.J.Bernstein, Canad.J.Chem. 39, 905 (1961)

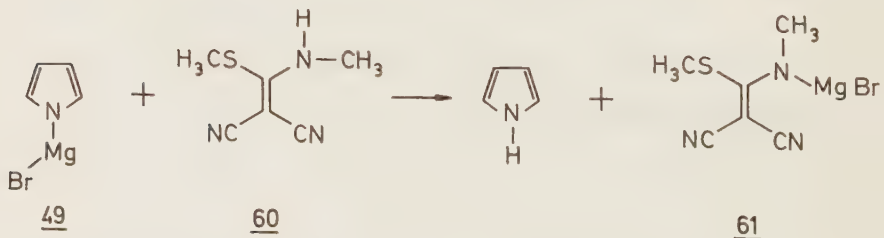
47) J.A.Happe, J.Phys.Chem. 65, 72 (1961)

48) S.Gronowitz, A.B.Hörnfeldt, B.Gestblom u. R.A.Hoffman, Ark. Kemi 18, 133 (1961)

Von den S,N-Acetalen der primären Amine läßt sich nur das 3-Anilino-3-methylmercapto-2-cyanacrylnitril analog obiger Vorschrift umsetzen. Allerdings kristallisiert das entstehende Pyrrol 59 nach NMR-spektroskopischen Aussagen mit etwa 1 Mol Methylmercaptan. Auf eine Analyse wurde verzichtet, weil beim Umkristallisieren des Rohproduktes bereits Cyclisierung zum 3H-Pyrrolizin eintritt.

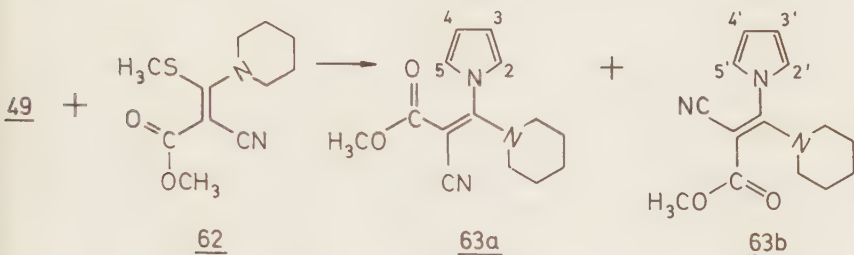


Das 3-Methylamino-3-methylmercapto-2-cyanacrylnitril (60) reagiert unter den angegebenen Bedingungen nicht. Offenbar wird das Magnesiumbromidkation auf den Methylaminstickstoff unter Bildung von 61 übertragen, so daß beim Hydrolysieren beide Ausgangskomponenten zurückgewonnen werden konnten.



Setzt man anstelle des 2-Cyanacrylnitrils 11e den 3-Piperidino-3-methylmercapto-2-cyanacrylsäuremethylester (62) unter den gleichen Bedingungen in einem Benzol/Äther-Gemisch um,

so erhält man das Isomerengemisch 63a und 63b in etwa 45-proz. Ausbeute. Ein C-alkyliertes Produkt konnte daneben nicht isoliert werden.



Im IR-Spektrum von 63a und 63b erscheint neben der konjugierten Nitrilgruppe bei 2198 cm^{-1} und den C=C-Valenzschwingungen des Pyrrolringes und der exocyclischen Doppelbindung bei 1565 cm^{-1} und 1535 cm^{-1} eine C=O-Valenzschwingung bei 1695 cm^{-1} . Das NMR-Spektrum des Isomerengemisches von 63a und 63b (Abb. 16) zeigt im Pyrrolbereich für die α -Protonen zwei scharfe Triplets und ein schlecht aufgelöstes Triplett für die β -Protonen. Da der Acrylesterrest frei drehbar um die C-N-Achse des Pyrrols sein dürfte, ist die chemische Verschiebung für die beiden α -Protonen jedes einzelnen Isomerenpaares gleich ($\sigma\text{H-2} = \sigma\text{H-5}$ für 63a, $\sigma\text{H-2}' = \sigma\text{H-5}'$ für 63b). Die Kopplungskonstanten J_{25} bzw. $J_{2',5'}$ sind daher gleich Null. Da in jedem Isomeren die α - bzw. α' -Protonen mit den β - bzw. β' -Protonen koppeln, wobei angenommen wird, daß $J_{23} = J_{24}$ ist ⁴⁵⁾, resultieren für die beiden Isomeren zwei Triplets unterschiedlicher chemischer Verschiebung im Verhältnis 6 (63a) : 4 (63b). Das bei tieferem Feld in Resonanz tre-

tende Triplett wurde dem Isomeren 63a zugeordnet, weil anzunehmen ist, daß der Anisotropieeffekt der Carbonyl-estergruppe auf die α -Protonen von 63a größer ist als der der Nitrilgruppe auf die α' -Protonen von 63b.

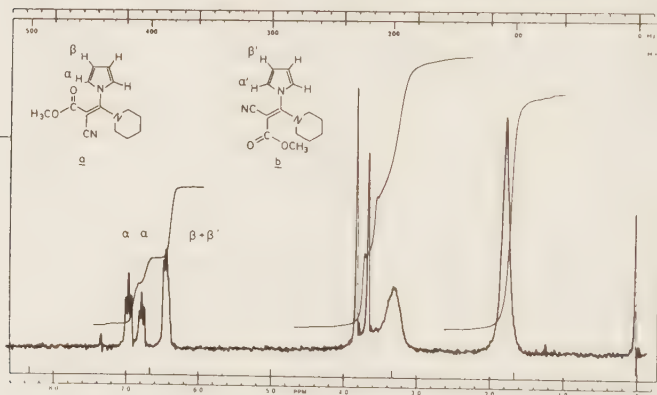
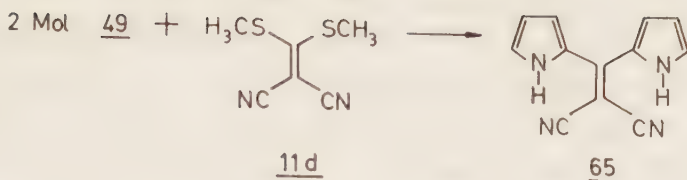


Abb. 16 : NMR-Spektrum (CDCl_3) des Isomerengemisches 63a und 63b

4.2. Reaktionen von Pyrrol-Grignard-Reagenz mit dem S,S-Keten- mercaptal 11d und dem S,O-Acetal 64

Läßt man analog der in Kapitel 4.1. beschriebenen Umsetzung das 3,3-Dimethylmercapto-2-cyanacrylnitril 11d mit 2 Mol Pyrrol-Grignard-Reagenz reagieren, so werden überraschenderweise beide Mercaptogruppen gegen Pyrrol ausgetauscht, und man erhält die gelbgefärbte Verbindung 65, deren NMR-Spektrum in d_6 -DMSO nur drei Signale für die Pyrrolprotonen bei 6,47 ppm, 6,95 ppm und 7,37 ppm zeigt. Die NH-Protonen treten bei



11,87 ppm in Resonanz. Deutert man die NH-Protonen, so erhält man wieder ein ABM-Spektrum mit den Kopplungskonstanten $J_{34} = 3,8 \text{ Hz}$, $J_{45} = 2,4 \text{ Hz}$ und $J_{35} = 1,52 \text{ Hz}$ (Tab. VI, S. 50).

Im IR-Spektrum (Abb. 17) erkennt man neben einer auffallend breiten NH-Valenzschwingung bei 3260 cm^{-1} und den beiden konjugierten Nitrilgruppen bei 2220 cm^{-1} und 2210 cm^{-1} eine für das Pyrrol 65 charakteristische Aufspaltung der C=C-Ringschwingung bei 1554 cm^{-1} und 1544 cm^{-1} zu einem Dublett, die auf eine gekoppelte Schwingung der beiden Pyrrole hindeutet. Weitere charakteristische Banden erscheinen bei 1510 cm^{-1} und 1445 cm^{-1} , wobei erstere der exocyclischen Doppelbindung angehören dürfte.

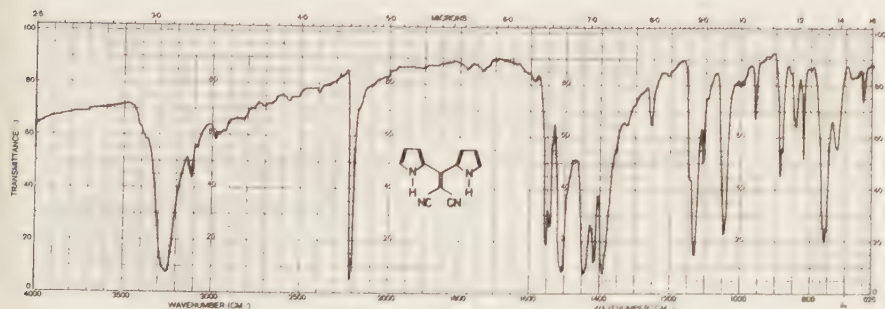


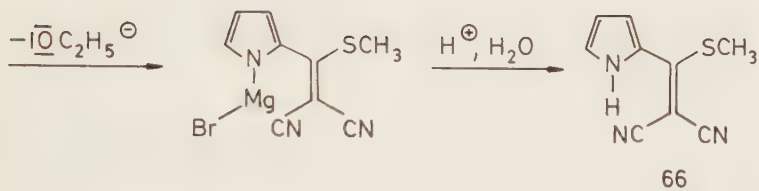
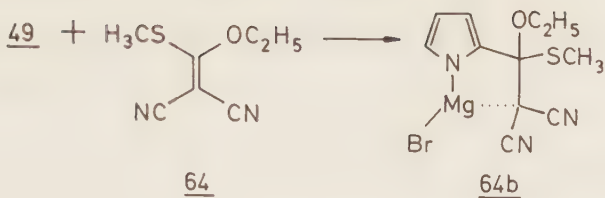
Abb. 17 : IR-Spektrum von 2-Cyan-3,3-dipyrrolyl-2'-acrylnitril (65)

Eine Differenzierung in der Reaktivität der beiden Mercapto-
gruppen trat auch nicht bei tieferen Reaktionstemperaturen ein.
Offenbar läßt sich diese Umsetzung nicht mit der Reaktion von
S,S-Ketenacetalen mit Aminen vergleichen, bei der erst bei
wesentlich höherer Temperatur Aminabildung eintritt ⁴⁹⁾.
Selbst bei der Umsetzung beider Komponenten im Molverhältnis
1:1 entsteht neben größeren Mengen an Ausgangsmaterial aus-
schließlich die disubstituierte Verbindung 65. Setzt man an-
stelle von 11d das 3-Äthoxy-3-methylmercapto-2-cyanacryl-
nitril (64) mit Pyrrol-Grignard-Reagenz um, so erhält man
wiederum das Pyrrol 65.

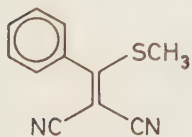
Zu einer Monosubstitution führt schließlich eine Umkeh-
rung der Reagenzzugabe, indem man das in Benzol gelöste S,O-
Acetal 64 mit dem Pyrrol-Grignard-Reagenz versetzt. Die Reak-
tion ist nach zwei Stunden beendet und liefert die gelben
Kristalle 66. Das NMR-Spektrum in d_6 -DMSO der N-deutერიerten
Verbindung zeigt für die Pyrrolprotonen ein ABM-System. Der
wesentlich schwächere Elektronendonatorcharakter der Mercapto-
gruppe führt ebenso wie bei den Cyclopentadienen (vgl. Tab. I,
S.15) dazu, daß das H-3-Proton von 66 bei tieferem Feld in
Resonanz tritt als bei 57 oder 58 (Tab. V, S.49). Über-
raschenderweise erscheint im NMR-Spektrum statt der erwar-
teten Äthoxygruppe eine Methylmercaptogruppe als Singulett
bei 2,58 ppm. Das widerspricht den bisherigen Erfahrungen,
daß die Mercaptogruppe leichter nucleofug austritt als eine
Alkoxygruppe ⁵⁰⁾. Die Reaktion hat also folgenden Ablauf
genommen:

49) R.Gompper u. W.Töpfl, Chem.Ber. 95, 2871 (1962)

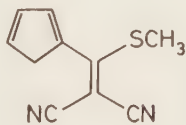
50) E.Gould, Mechanismus und Struktur in der Organischen
Chemie, S. 308, Verlag Chemie, Weinheim (1962)



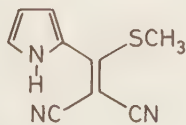
Im IR-Spektrum (Tab. IV, S. 39) erscheint neben einer C=C-Valenzschwingung bei 1546 cm^{-1} eine langwellig verschobene, starke Bande bei 1476 cm^{-1} , die der exocyclischen Doppelbindung zuzuordnen ist. Die auffallend langwellige Verschiebung der C=C-Valenzschwingung unter dem Einfluß einer Mercaptogruppe wurde bereits bei dem Cyclopentadien 30 (vgl. Tab. II, S. 18) beobachtet. Einen ähnlichen Wert fanden auch Hartke und Peshkar ¹¹⁾ für das 3-Methylmercapto-3-phenyl-2-cyanacrylnitril 11c.



11c
 1479 cm^{-1}



30
 1493 cm^{-1}



66
 1476 cm^{-1}

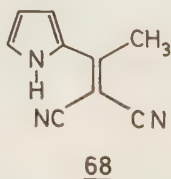
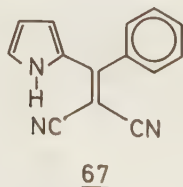
Das Pyrrol 66 dient als Ausgangssubstanz für Substitutionen der Methylmercaptogruppe durch primäre und sekundäre Amine unter gleichzeitiger Cyclisierung (vgl. Kap. 5.1.5.); die entsprechenden Vorstufen lassen sich unter den gewählten Bedingungen nicht isolieren.

4.3. Reaktion von Pyrrol-Grignard-Reagenz mit den 2-Cyanacrylnitrilen 11b und 11c

Die Umsetzung von 49 mit dem 3-Methylmercapto-3-phenyl-2-cyanacrylnitril (11c) im Molverhältnis 2:1 mit Äther als Lösungsmittel führt zum Pyrrol 67.

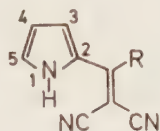
Eine analoge Darstellung von 68 aus dem 3-Äthoxy-3-methyl-2-cyanacrylnitril gelang nicht. Das Produkt ist in sehr geringer Ausbeute über eine Knoevenagel-Reaktion aus dem 2-Acetylpyrrol mit Malonitril zugänglich. Als Katalysator wurde ein Gemisch von Ammoniumacetat/Eisessig verwendet ⁶⁷⁾.

Knoevenagel-Kondensationen von 2-Formylpyrrolen mit Malonitril wurden bereits 1938 beschrieben ⁵¹⁾, während analoge Umsetzungen der reaktionsträgeren Ketone in der Pyrrolreihe nicht bekannt sind. Die Darstellung von 67 über eine Kondensation von 2-Benzoylpyrrol mit Malonitril gelang uns nicht.



51) H.Fischer u. H.Höfelmann, Liebigs Ann.Chem. 533, 226 (1938)

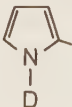
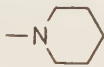
Die in den Tabellen IV (S.39), V und VI angegebenen spektroskopischen Daten stimmen mit den vorgeschlagenen Strukturen von 67 und 68 überein.



Verb.	R	NH	2	3	4	5	LM
<u>68</u>	CH ₃	-	2,58 (s)	7,36	6,48	7,56	d ₄ -Methanol
<u>67</u>	C ₆ H ₅	11,5	7,63 (m)	7,28	6,57	7,47	d ₆ -DMSO
<u>66</u>	SCH ₃	12,17	2,58 (s)	7,08	6,45	7,44	"
<u>65</u>		11,87	-	6,95	6,47	7,37	"
<u>57</u>		11,8	3,67 (m)	6,8	6,35	7,27	"
<u>58</u>		11,77	1,67 3,53 (m)	6,71	6,3	7,25	"

Tab. V : NMR-Spektren (δ in ppm) von 2-substituierten Pyrrol

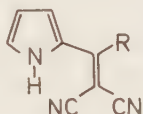
Vergleicht man die in Tabelle V gefundenen Werte für die chemische Verschiebung von 2-[2,2-Dicyan-vinyl]-pyrrolen miteinander, so zeigt sich auch hier in gleicher Weise wie es bereits für substituierte Cyclopentadiene (vgl. Tab. I, S.15) erläutert wurde, daß die Größe der diamagnetischen Verschiebung der H-3 und H-5-Protonen von der Elektronendonatorwirkung des Substituenten R abhängt. Je stärker also der +M-Effekt des Substituenten R ist, um so besser vermag er den Elektronensog der Nitrilgruppen zu befriedigen, und um so ausgeprägter ist die diamagnetische Verschiebung der Pyrrolprotonen.

Verb.	R	J_{34}	J_{45}	J_{35}	LM
<u>67</u>	C_6H_5	4,16	2,4	1,4	d_6 -DMSO + D_2O
<u>65</u>		3,8	2,4	1,52	"
<u>66</u>	SCH_3	4,0	2,4	1,44	"
<u>58</u>		3,8	2,6	1,35 - 1,4	"

Tab. VI : Kopplungskonstanten (J in Hz) einiger N-deutrierter, 2-substituierter Pyrrole

4.4. UV-Spektren einiger 2-substituierter Pyrrole

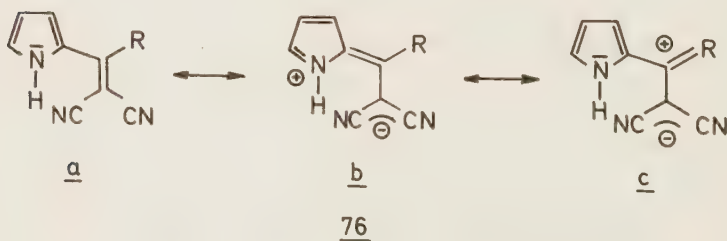
Neben den in Tab. IV, V und VI angegebenen Daten wurden zur weiteren Charakterisierung der in 2-Stellung substituierten Pyrrole ihre UV-Spektren herangezogen. Das vorliegende Vinylpyrrolsystem mit den beiden Doppelbindungen des Ringes und der dazu in Konjugation stehenden exocyclischen Doppelbindung zeichnet sich im wesentlichen durch zwei Absorptionsmaxima im sichtbaren- und UV-Bereich aus, deren Lage von dem Substituenten R abhängig ist (Tab. VII).



Verb.	R	$\lambda(\log \epsilon)$	$\lambda(\log \epsilon)$	$\lambda(\log \epsilon)$
<u>68</u>	CH ₃	241,5 (3,53)	284 (3,23)	370,5 (4,48)
<u>67</u>	C ₆ H ₅	232 (3,71)	293 (3,89)	384,5 (4,44)
<u>65</u>			303 (3,21) (Schulter)	380,5 (4,55)
<u>66</u>	SCH ₃		326,5 (4,01)	384,5 (4,38)
<u>58</u>		252 (Schulter)	309 (4,32)	336 (4,24) (Schulter)

Tab. VII : UV-Spektren (Methanol) 2-substituierter Pyrrole
(δ in nm)

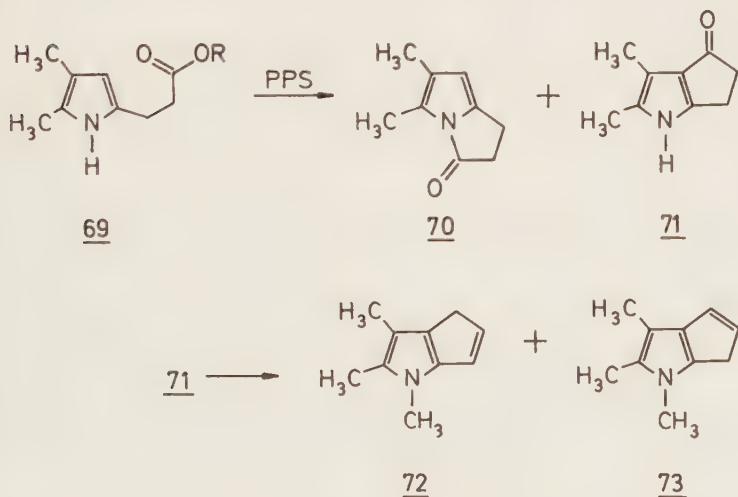
Wählt man Verbindung 68 als Standard, so ergeben Substituenten wie die Phenylgruppe in 67 und der Pyrrolylrest in 65 bathochrome Verschiebungen der langwelligsten Absorption um etwa 10 - 14 nm. Erstaunlicherweise übt die Mercaptogruppe den gleichen Effekt aus wie die beiden aromatischen Reste in 65 und 67. Trägt dagegen das System einen Piperidinrest wie in 58, so tritt eine hypsochrome Verschiebung des längstwelligen Maximums um 34,5 nm ein. Diese Erscheinungen sind zweifellos damit im Zusammenhang zu sehen, daß die Anregungsenergie des vorliegenden Systems von der elektronischen Wechselwirkung des Substituenten R mit den am Ende des Chromophors stehenden Nitrilgruppen abhängig ist. Ein elektronenziehender Substituent R sollte daher die Wirkung der Nitrilgruppen im Sinne der Grenzstruktur 76b verstärken (bathochrome Verschiebung), während ein Elektronendonator eine Beeinflussung des konjugierten Systems im Sinne von 76c ergeben könnte. Wird der Grundzustand weitgehend von der Grenzstruktur 76c bestimmt, so können der Pyrrolring und der Cyanvinylrest außerdem noch gegeneinander verdreht sein (hypsochrome Verschiebung).



5. Cyclisierungsversuche an 2-substituierten Pyrrolen

Im 1. Kapitel wurde bereits angedeutet, daß 2-[2,2-Dicyanvinyl]-pyrrole zwei Cyclisierungsreaktionen eingehen können. Einmal sollten sie sich über den Stickstoff zu den 3H-Pyrrolizinen 4 cyclisieren lassen, zum anderen wäre auch ein Ringschluß über den C-3-Kohlenstoff zu Azapentalenen des Typs 2 denkbar.

Volz und Draese ⁷⁾ gelang die Cyclisierung des gesättigten 3-[Pyrrolyl-(2)]-propionsäureesters 69 in Polyphosphorsäure zu einem Gemisch der beiden Ketone 70 und 71. 71 wurde in mehreren Stufen in die beiden isomeren Olefine 72 und 73 überführt, deren Anion aromatischen Charakter zeigt.



Bei β -[Pyrrolyl-(2)]-acrylsäurederivaten ist eine analoge Cyclisierungsreaktion nicht bekannt, während Umsetzungen zu den 3H-Pyrrolizinen bereits von einigen Arbeitsgruppen beschrieben wurden⁵²⁻⁵⁴). Zum Ringschluß führte hier die Verwendung von Acetanhydrid als Katalysator.

5.1. Cyclisierungen von 2-[2,2-Dicyan-vinyl]-pyrrolen durch Basenkatalyse zu 3H-Pyrrolizinen

5.1.1. Cyclisierung von 57 und 58

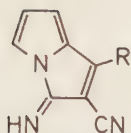
Als günstiges Cyclisierungsmedium erwies sich Äthanol. Man erhitzt die Vorstufen 57 und 58 in soviel Äthanol, daß sie in der Siedehitze eben gelöst sind. Dann fügt man für je 10 mMol der eingesetzten Verbindung 1-2 Tropfen Piperidin hinzu, erhitzt noch etwa 10 Sekunden und läßt abkühlen. Statt Piperidin kann man auch andere Amine, wie z.B. Triäthylamin oder sogar Natriummercaptid einsetzen. Die gebildeten Pyrrolizine fallen bereits in der Hitze als leuchtendgelbe Verbindungen 74 und 75 aus.

Im IR-Spektrum von 75 erscheint neben einer scharfen NH-Schwingung bei 3270 cm^{-1} und der konjugierten Nitrilgruppe bei 2185 cm^{-1} die für den Ringschluß charakteristische C=N-Valenzschwingung bei 1650 cm^{-1} (Abb. 18, vgl. auch Tabelle VIII) während die C=C ^{$\Delta^{1,2}$} -Valenzschwingung und C=C-Pyrrolschwingungen bei 1590 cm^{-1} und 1536 cm^{-1} absorbieren.

52) W.C.Agosta, J.Amer.chem.Soc. 82, 2258 (1960)

53) W.Flitsch u. U.Neumann, Chem.Ber. 104, 2170-2176 (1971)

54) A.Ermili, A.J.Castro u. P.A.Westfall, J.org.Chemistry 30, 339 (1965)



Verb.	R	NH	CN	C=N	C=C $\Delta^{1,2}$	C=C Pyr.
98	SC ₃	3270	2218	1662	1500	1550
97		3385 3265	2205	1650	1590	1550
74		3279	2198	1639	1575	1538
75		3270	2185	1650	1590	1536
99		3260	2195	1652	1605	1554
101		3272	2185	1662	1605	1568 1543
100		3280	2190	1662	1607	1570 1545
104		3340 3190	2204	1680 +) 1645	1584	1556
105		3255	2195	1604	1585	1570

+) Zuordnung unsicher, da Überlappung mit Aromatenbanden vorhanden sein kann.

Tab. VIII : IR-Spektren von 3-Imino-3H-pyrrolizinen

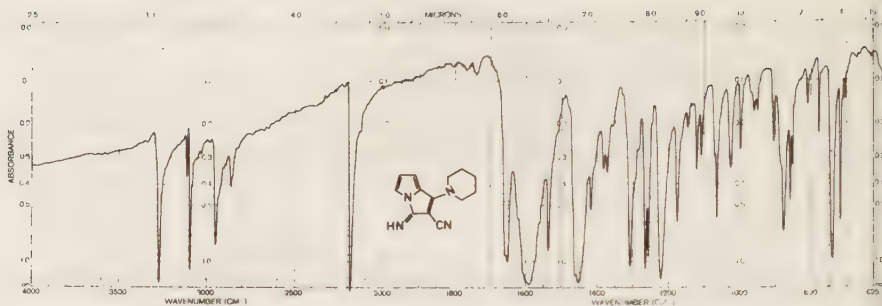
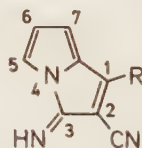
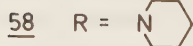
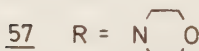
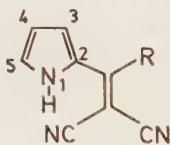


Abb. 18 : IR-Spektrum von 2-Cyan-3-imino-1-piperidino-3H-pyrrolizin (75)



Die beobachteten NMR-spektroskopischen Werte sollen am Beispiel des Pyrrolizins 75 erläutert werden: Die in CDCl_3 vermessene Substanz ergibt für die Pyrrolprotonen ein ABX-Spektrum, dessen AB-Teil wegen der geringen Verschiebungsdifferenz der beiden H-6- und H-7-Protonen als Multipllett bei 6,41 ppm in Resonanz tritt, während das H-5-Proton als Quadruplett bei 7,43 ppm erscheint. Die Deutung des AB-Teiles ist nicht ohne weiteres möglich. Die Differenz in der chemischen Verschiebung von H-6 und H-7 wächst jedoch, wenn man die Substanz in d_6 -DMSO löst. Das Spektrum (Abb. 19) ergibt

nun drei deutlich voneinander getrennte Quadrupletts bei 6,38 ppm (H-6), 6,73 ppm (H-7) bzw. 7,55 ppm (H-5). Ein Vergleich mit der entsprechenden Vorstufe 58 zeigt, daß die Bildung des Bicyclus mit einem Anwachsen der Kopplungskonstanten J_{56} um 0,3 Hz und einer starken Verminderung der Kopplungskonstanten J_{57} um 0,35 - 0,4 Hz einhergeht (vergleiche Tabelle IX).

<u>58</u>	<u>75</u>
$J_{45} = 2,6 \text{ Hz}$	$J_{56} = 2,9 \text{ Hz}$
$J_{34} = 3,8 \text{ Hz}$	$J_{67} = 3,8 \text{ Hz}$
$J_{35} = 1,35 - 1,4 \text{ Hz}$	$J_{57} = 1,0 \text{ Hz}$

Tab. IX : Kopplungskonstanten (d_6 -DMSO) von 58 und 75

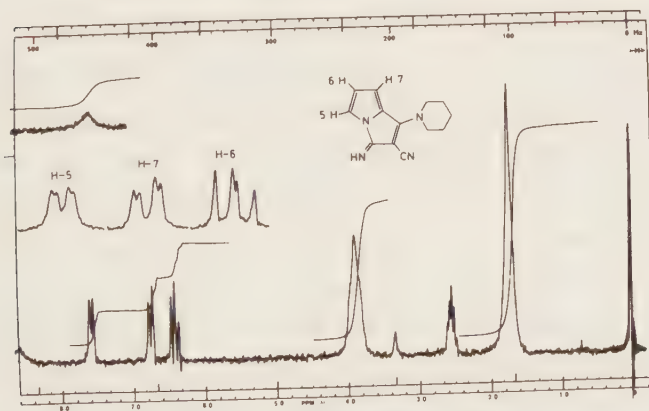


Abb. 19 : NMR-Spektrum (d_6 -DMSO) von 2-Cyan-3-imino-1-piperidino-3H-pyrrolizin (75)

Dieser Effekt läßt sich vermutlich auf die veränderten Bindungswinkel und -längen im Bicyclus zurückführen. Die Kopplungskonstante J_{67} wird nicht beeinflußt. Auffallend sind die lösungsmittelabhängigen Verschiebungsdifferenzen der Ringprotonen von 58 und 75 (vgl. Tab. X).

	<u>58</u>					<u>75</u>			
	H-3	H-4	H-5	H-1		H-7	H-6	H-5	NH
CDCl ₃	6,8	6,43	7,13	9,57		6,41	6,41	7,43	7,3
d ₆ -DMSO	6,71	6,3	7,25	11,77		6,73	6,38	7,55	8,55

Tab. X: Chemische Verschiebung (δ in ppm) von 58 und 75

Während für CDCl₃ in der Literatur eine Wechselwirkung mit den π -Elektronen des Pyrrolringes diskutiert wird ⁵⁵⁾, wobei Chloroform als Protonendonator wirken soll, scheint d₆-DMSO als Protonenacceptor zu fungieren ⁵⁶⁾. Die H-Brückenbildung mit dem NH-Proton des Pyrrols 58 in DMSO kann die Verschiebung des H-1-Protons um 2,20 ppm (verglichen mit CDCl₃) zu tieferem Feld erklären, ebenfalls die dadurch bedingte Entschirmung des H-5-Protons, die zu einer paramagnetischen Verschiebung von 0,12 ppm führt. Anders liegen die Verhältnisse im Bicyclus. Hier wird das NH-Proton der Imino-Gruppe in d₆-DMSO nur um 1,25 ppm zu tieferem Feld verschoben. Eine Erklärung ist vermutlich in der unterschiedlichen Acidität der NH-Gruppen zu suchen. Die Wasserstoffbrücken des NH-Protons am Iminostickstoff des Pyrrolizins können jedoch nicht allein für die Beeinflussung des Bicyclus ver-

55) Z.Pajak u. F.Pellan, Compt. Rend. 251, 79 (1961)

56) J.A.Happe, J.Phys. Chem. 65, 72 (1961)

5.1.2. Reaktionen an der Iminogruppe des 3H-Pyrrolizins 75

Setzt man 75 mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat ⁵⁷⁾ in Methylenchlorid um, so tritt Methylierung am Iminostickstoff ein. Aus dem entstandenen Salz läßt sich die freie Base 78 durch Ausschütteln mit verdünnter Natronlauge gewinnen. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan gelbe Kristalle, deren NMR-Spektrum in d_6 -DMSO ein Gemisch zweier Strukturen anzeigt, die vermutlich auf die E- und Z-Formen 78a und 78b zurückzuführen sind (Abb. 20).

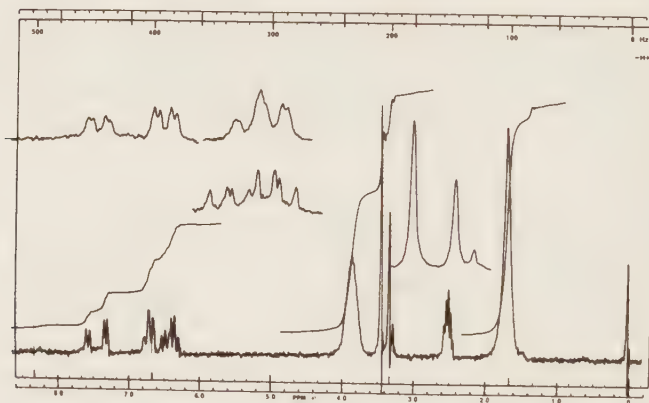
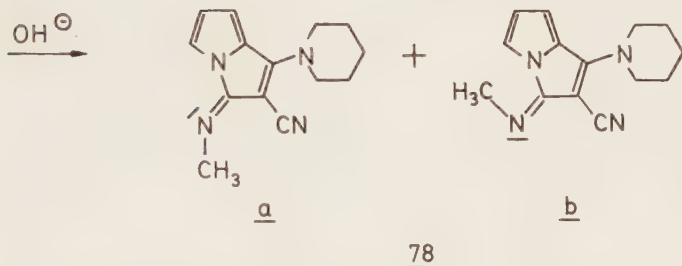
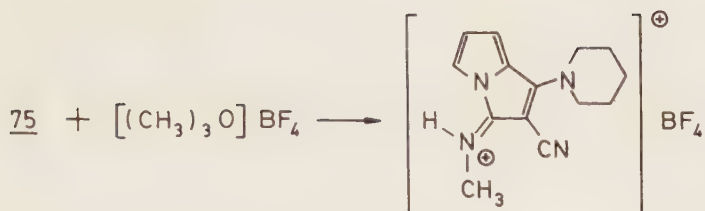


Abb. 20 : NMR-Spektrum (d_6 -DMSO) von 78a und 78b

57) H.Meerwein, J.pract.Chem. 147, 258-283 (1936/37)



<u>E - Form</u>		<u>Z - Form</u>
CH ₃	3,43	3,3
H-5	7,25	7,55
H-6	6,3	6,43
H-7	6,67	6,67

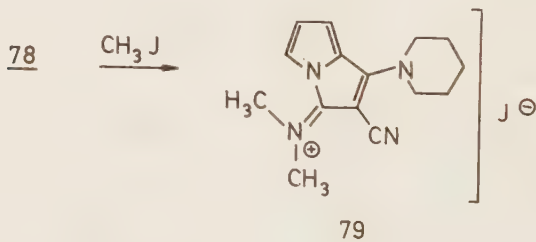
Tab. XI : Chemische Verschiebung (σ' in ppm) der E- und Z-Isomeren 78a und 78b

Aus dem NMR-Spektrum wird ersichtlich, daß das bei tieferem Feld auftretende Methylsingulett (3,43 ppm) auf Grund der Integrale zu dem Isomer mit den bei höherem Feld erscheinenden Pyrrolprotonen gehört. Das Isomerenverhältnis beträgt etwa 60 : 40.

Am Modell läßt sich zeigen, daß die Methylgruppe der E-Form in den paramagnetischen Anisotropieeffekt der Nitrilgruppe in 2-Stellung des Pyrrolizins gelangt. Die in der E-Form beobachtete Tieffeldverschiebung wird dadurch verständlich. Auf weitere Kriterien für die Isomerenzuordnung soll in Kapitel 5.1.3., S. 72 eingegangen werden.

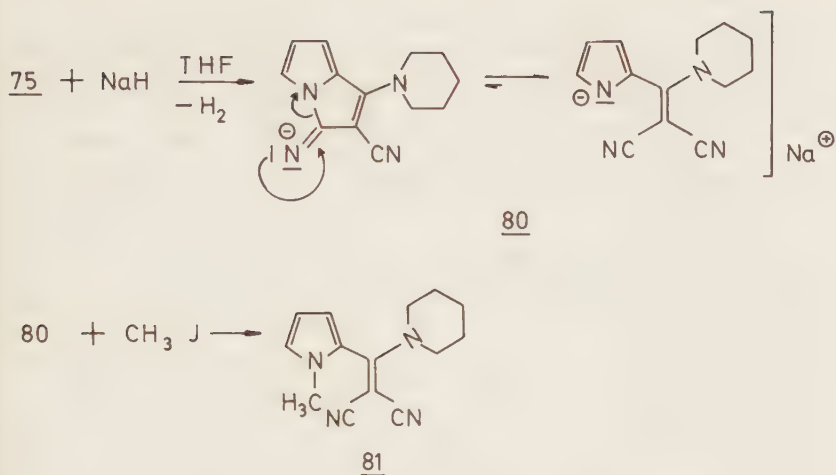
Mißt man das Isomerengemisch in d_6 -DMSO bei einer Temperatur von $130,5^\circ \text{C}$, so fallen die beiden N-Methylgruppen zusammen.

Versetzt man das Isomerengemisch mit einem Überschuß an Methyljodid, so wird die Methyliminogruppe ein zweites Mal methyliert, und es entsteht das Salz 79.



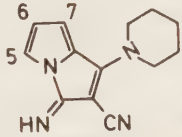
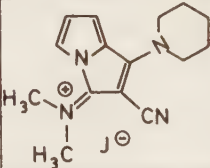
Eine stufenlose Methylierung von 75 unter Zusatz von trockenem Kaliumcarbonat in Methyljodid führte zu dem gleichen Produkt 79. Der erste Weg wurde jedoch vorgezogen, weil bessere Ausbeuten bei kürzerer Reaktionszeit erzielt werden konnten.

Setzt man statt K_2CO_3 Natriumhydrid als Hilfsbase ein und methyliert 75 direkt mit überschüssigem Methyljodid in THF als Lösungsmittel, so erfolgt Ringspaltung zum Anion 80, das am Pyrrolstickstoff zum N-Methylpyrrol 81 methyliert wird.



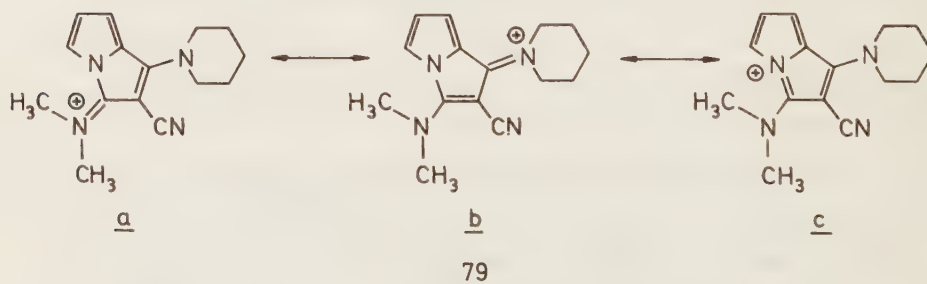
Die entstandenen farblosen Kristalle von 81 zeigen für die Pyrrolprotonen ein ABX-Spektrum. Die für α -substituierte Pyrrole typischen Kopplungskonstanten $J_{45} = 2,8 \text{ Hz}$, $J_{34} = 4,0 \text{ Hz}$ und $J_{35} = 1,7 \text{ Hz}$ (vgl. hierzu die für N-deutериerte, α -substituierte Pyrrole gefundenen Kopplungskonstanten in Tab. VI, S. 50) sowie das Fehlen von N-H- und C=N-Valenzschwingungen im IR-Spektrum sprechen für die angegebene Struktur.

Vergleicht man die in d_6 -DMSO gemessenen NMR-Spektren von 79 und 75, so erkennt man an der Tieffeldverschiebung des H-5-Protons um 0,45 ppm und des H-7-Protons um 0,7 ppm von 79, daß eine Stabilisierung des Salzes durch Delokalisierung der positiven Ladung über die drei basischen Zentren im Sinne der Grenzformen 79a-79c wahrscheinlich ist (vgl. Tab. XII).

Verb.	Struktur- formel	3	5	6	7	LM
<u>75</u>		8,55	7,55 7,57	6,38 6,6	6,73 7,0	d ₆ -DMSO CF ₃ COOH
<u>79</u>		3,7 3,69 3,79	8,0 7,57	6,8 6,73	7,43 7,07	d ₆ -DMSO CF ₃ COOH

Tab. XII : Chemische Verschiebung (δ in ppm) der 3H-Pyrrolizine 75 und 79 in d₆-DMSO und CF₃COOH

Die Beteiligung der beiden Grenzstrukturen 79b und 79c ⁺) sollte der exocyclischen C=N-Doppelbindung partiellen Einfachbindungscharakter verleihen.



Eine Folge davon wäre die Erniedrigung der Energiebarriere der Rotation um diese Bindung. Tatsächlich zeigt die unter Normalbedingungen bei etwa 40° C vermessene Substanz ledig-

⁺) Einen Hinweis, wie weit man die Azapentalenstruktur 79c zur Beschreibung des bicyclischen Salzes heranziehen darf, sollte sein Elektronenspektrum erbringen (Kap. 5.1.6.).

lich ein Signal für die beiden Methylgruppen bei 3,7 ppm (Abb. 21). Ein Tieftemperaturspektrum ergibt eine maximale Aufspaltung der Signale von 4,5 Hz und eine Koaleszenztemperatur von 20,3° C. Damit errechnet sich für die Aktivierungsenthalpie der freien Rotation um die C=N-Doppelbindung ein Wert von $\Delta G_c^\ddagger = 15,8$ kcal/Mol.

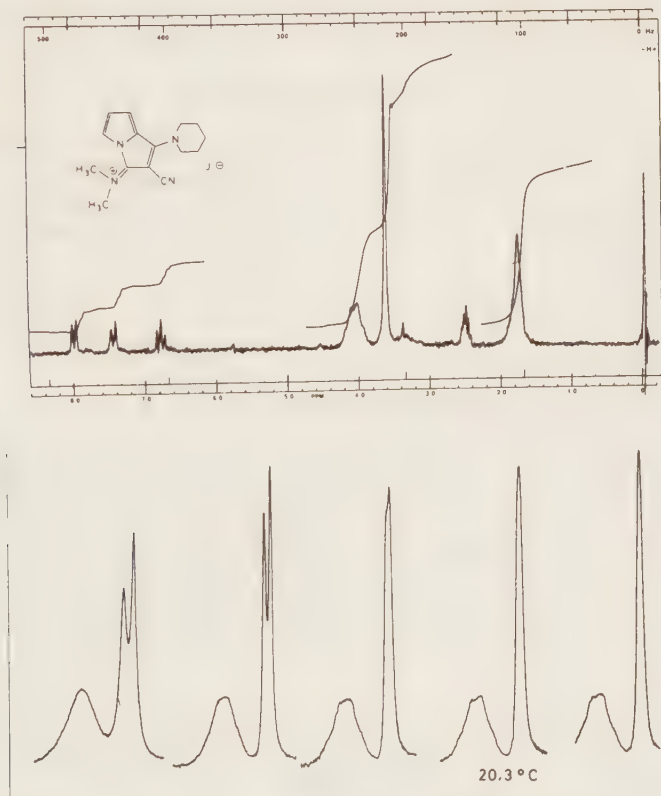
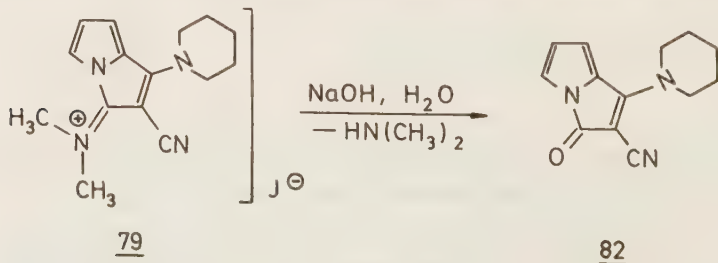


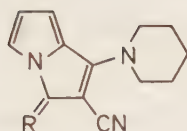
Abb. 21 : NMR-Spektrum von 2-Cyan-3-dimethylimonio-1-piperidino-3H-pyrrolizinjodid 79
 Oben: in d_6 -DMSO
 Unten: Koaleszenztemperaturbestimmung in $CDCl_3$

Mißt man dagegen 79 in CF_3COOH , so erfolgt eine diamagnetische Verschiebung des H-5-Protons um 0,43 ppm und des H-7-Protons um 0,36 ppm verglichen mit d_6 -DMSO (vgl. Tab. XII, S. 64). Ein möglicher Grund für dieses Phänomen könnte darin zu suchen sein, daß hier das Lösungsmittel als Protonendonator mit den π -Elektronen des Ringsystems in Wechselwirkung tritt, was den Pyrrolprotonen einen stärkeren olefinischen Charakter (Hochfeldverschiebung) als in d_6 -DMSO als Lösungsmittel verleihen sollte. Das vinyloge Amidinsystem bleibt dagegen unbeeinflusst, wie die Messung der Koaleszenztemperatur zeigt. Es wurde ein Wert von 37°C gefunden, der nur unwesentlich von dem in CDCl_3 gemessenen abweicht ($\Delta G_c^\ddagger = 16,8 \text{ kcal/Mol}$).

5.1.3. Reaktionen des Pyrrolizinsalzes 79

Während das orange gefärbte Salz 79 bei Raumtemperatur unter Ausschluß von Feuchtigkeit sehr stabil ist, führen bereits Spuren von wäßrigen Basen unter Hydrolyse zu dem Keton 82, dessen bicyclische Struktur durch NMR- und IR-spektroskopische Messungen bewiesen wurde (siehe Tab. XIII, S. 67)

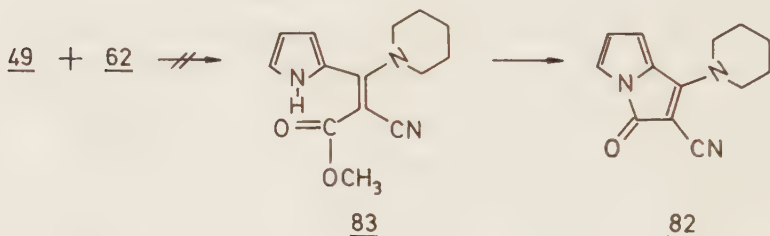




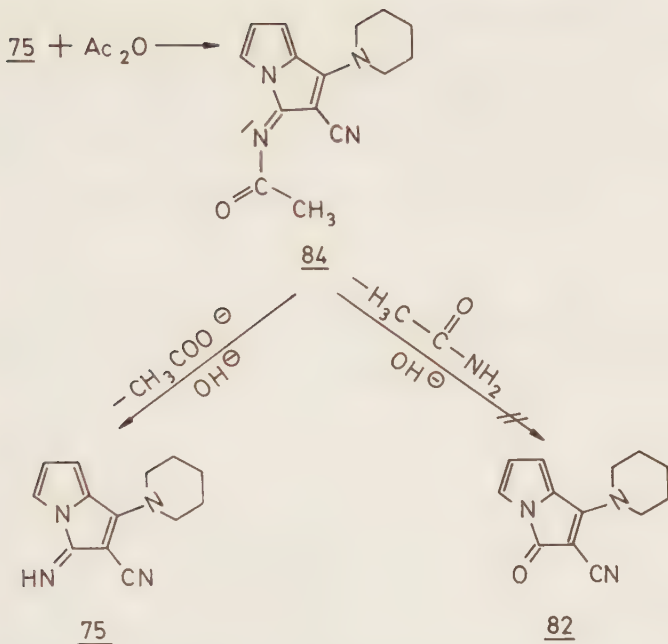
Verb.	=R	1	3	5	6	7	IR-Spektren
82	=O	3,97 1,77 (m)	-	7,4	6,43	6,95	2195 CN 1720 C=O 1615 1595 1544
84	=N-COCH ₃	3,9 1,71 (m)	2,23 (s)	7,33	6,41	6,87	2195 CN 1700 C=O 1660 C=N $\Delta_{1,2}$ 1585 C=C 1545 C=C Pyr.
79	=N(CH ₃) ₂	4,07 1,8 (m)	3,7 (s)	8,0	6,8	7,43	2205 CN 1655 C=N schw. 1624 1560
78	=N-CH ₃ E Z	3,83 1,68 (m) "	3,43 (s) 3,3 (s)	7,27 7,55	6,3 6,43	6,67 6,67	2192 schw. 2178 CN 1667 C=N $\Delta_{1,2}$ 1575 C=C 1534 C=C Pyr.
95	E =N-i-Prop. Z	3,87 1,70 (m) "	1,19 4,47 "	7,3 7,5	6,33 6,45	6,67 6,67	2179 CN 1655 C=N $\Delta_{1,2}$ 1590 C=C 1540 Pyr.
96	=N-  E	3,87 1,7 (m)	4,0 (m) 1,53 (m)	7,25	6,3	6,60	2180 CN 1655 C=N $\Delta_{1,2}$ 1580 C=C 1538 C=C Pyr.

Tab. XIII : NMR-Spektren (d₆-DMSO, δ in ppm) und IR-Spektren von 1-Piperidino-3H-pyrrolizinen

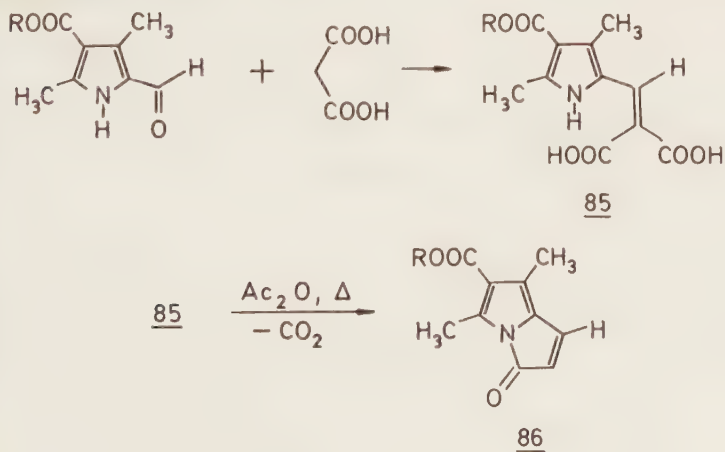
Eine direkte Darstellung aus dem Acrylester 62 und dem Pyrrol-Grignard-Reagenz 49 über die Vorstufe 83 gelang uns dagegen nicht (siehe Kap. 4.1.), da bei dieser Umsetzung ausschließlich N-Substitution zu dem bereits erwähnten Isomerengemisch 63a+b eintrat.



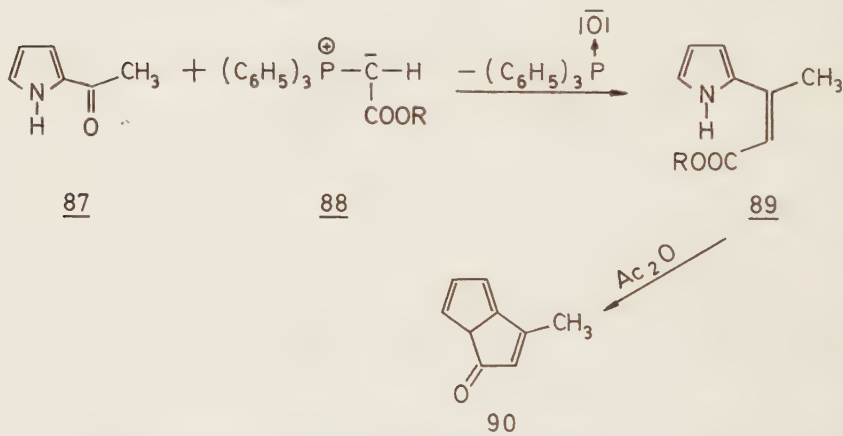
Auch eine direkte Hydrolyse von 75 mit Natronlauge zu dem Keton mißlang, weil 75 auf Grund des vorhandenen Amidinsystems sich als ungewöhnlich stabil gegen die Einwirkung von wäßrigen Basen erwies. Setzt man 75 mit Acetanhydrid um, so wird die Iminogruppe acetyliert. Das so erhaltene acylierte Pyrrolizin 84 zeigt jedoch ebenfalls keine Neigung unter Abspaltung von Acetamid in das Keton 82 überzugehen, da beim Kochen der Verbindung in Natronlauge der Angriff der Base nur am Acylkohlenstoff unter Rückbildung von 75 erfolgt.



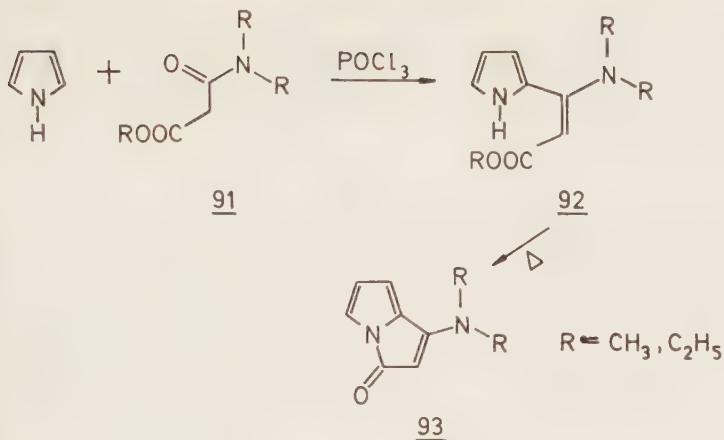
Agosta ⁵²⁾ gelangte zur Vorstufe 85 des Pyrrolizinons 86 durch Knoevenagel-Kondensation von Pyrrol-2-aldehyd mit Malonsäure.



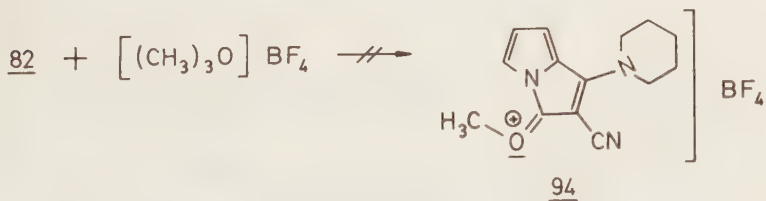
Flitsch und Neumann ⁵³⁾ erreichten durch Wittig-Reaktion von 2-Acetylpyrrol (87) mit Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen (88) die Darstellung des β -[Pyrrolyl-(2)]-acrylsäureesters 89, der sich ebenso wie das Agosta-Pyrrol 85 mit Acetanhydrid zum Pyrrolizinon 90 cyclisieren läßt.



Schließlich sei noch ein weiteres strukturanaloges Keton 93 erwähnt, das Ermili et al. ⁵⁴⁾ durch Vilsmeier-Haak-Reaktion aus Pyrrol und dem Amid 91 mit Hilfe von Phosphoroxychlorid gewinnen konnten. Die Zwischenstufe 92 cyclisiert entweder bereits während der Reaktion oder läßt sich durch Erhitzen in das Keton 93 überführen.

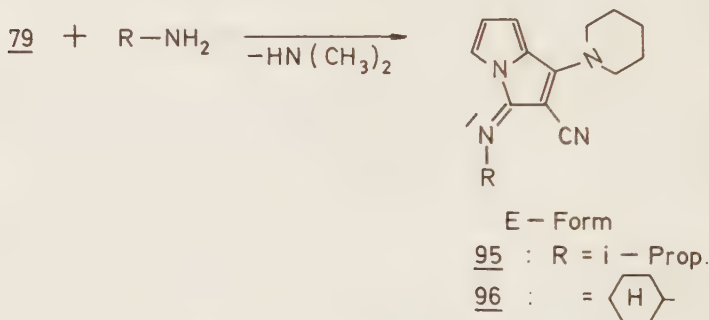


Ein Versuch, durch Methylierung das von uns erhaltene Produkt 82, das ein vinyloges Säureamid darstellt, in das Salz des entsprechenden Imidoesters 94 umzuwandeln und dessen strukturelle Eigenschaften mit denen seines Stickstoffanalogen 79 zu vergleichen, mißlang. Die Umsetzung wurde in Methylenchlorid mit Trimethyloxoniumtetrafluorborat ausgeführt.



Das Pyrrolizinsalz 79 läßt sich nicht nur leicht hydrolysieren, sondern ist ebenso einer Aminolyse mit primären Aminen zugänglich. Z.B. führt die Umsetzung von Isopropylamin oder

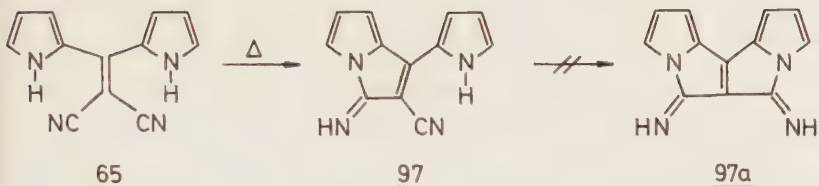
Cyclohexylamin zu den Pyrrolizinen 95 und 96. Bei dieser Reaktion müssen sämtliche Partner wasserfrei eingesetzt werden, weil sonst als Konkurrenzreaktion eine Hydrolyse zum Keton 82 eintritt.



Aus den NMR-Spektren (Tab. XIII, S. 67) wird ersichtlich, daß, wahrscheinlich aus sterischen Gründen, mit wachsender Substituentengröße am Iminostickstoff die E-Form begünstigt wird. Bei 96 lassen sich keine Signale für die Z-Form mehr finden.

5.1.4. Cyclisierung von 2-Cyan-3,3-dipyrrolyl-2'-acrylnitril (6)

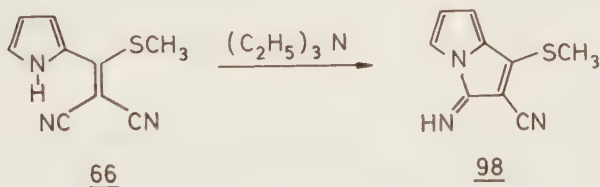
Erhitzt man 65 in Äthanol mit oder ohne Aminzusatz, so tritt Cyclisierung zu dem tiefroten Pyrrolizin 97 ein (vgl. Tab. VIII, S.55 ; Tab. XIV und XV, S. 75 und 76).



Eine zweifache Cyclisierung im Sinne von 97a mißlang. Ein möglicher Grund dürfte in der bereits in 97 vorliegenden Spannung des Bicyclus zu suchen sein, die einem solchen Ring-schluß entgegensteht. Dies läßt sich am Kalottenmodell zeigen.

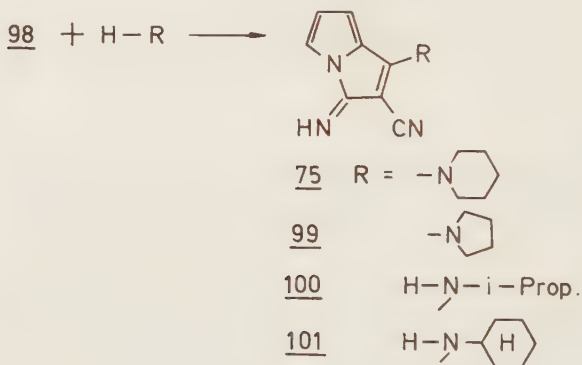
5.1.5. Cyclisierung von 2-[2,2-Dicyan-1-methylmercapto-vinyl]-pyrrol (66) und Substitutionsreaktionen

Abweichend von den in Kapitel 5.1.1. beschriebenen ver-schiedenen basischen Cyclisierungsmöglichkeiten läßt sich 66 nur mit einem tertiären Amin z.B. Triäthylamin zum Pyrrolizin 98 unter Erhalt der Methylmercaptogruppe cyclisieren (vgl. Tab. VIII, S. 67; Tab. XIV und XV, S. 75 und 76).



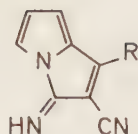
Kocht man das Pyrrolizin 98 in Äthanol unter Zugabe von äquimolaren Mengen eines sekundärenamins, so tritt nach we-nigen Sekunden Mercaptangeruch auf. Die schwerlöslichen

Pyrrolizine 75 und 99 fallen dabei bereits in der Hitze als gelbe Nadeln aus. Laut Analyse und spektroskopischen Daten (Tab. XIV) hat Substitution der Mercaptogruppe durch die eingesetzten Amine stattgefunden. Primäre Amine reagieren dagegen mit 98 merklich langsamer. Die entstandenen Pyrrolizine 100 und 101 lassen sich nach dem Erkalten mit Petroläther in geringer Ausbeute fällen.



Die Vorstufe 66 läßt sich ebenfalls unter Substitution und gleichzeitiger Cyclisierung in einem Schritt zu den Verbindungen 100 und 101 umsetzen. Die offenkettigen Substitutionsprodukte sind unter den beschriebenen Bedingungen nicht faßbar.

Der nucleophile Austausch eines Aminsubstituenten in 1-Stellung von Pyrrolizinen z.B. in 75 durch andere Amine war nicht möglich, da je nach den gewählten Reaktionsbedingungen auch die Nitrilgruppe in 2'-Stellung oder die Imino-Gruppe in 3-Stellung angegriffen wurden. Man erhält dabei



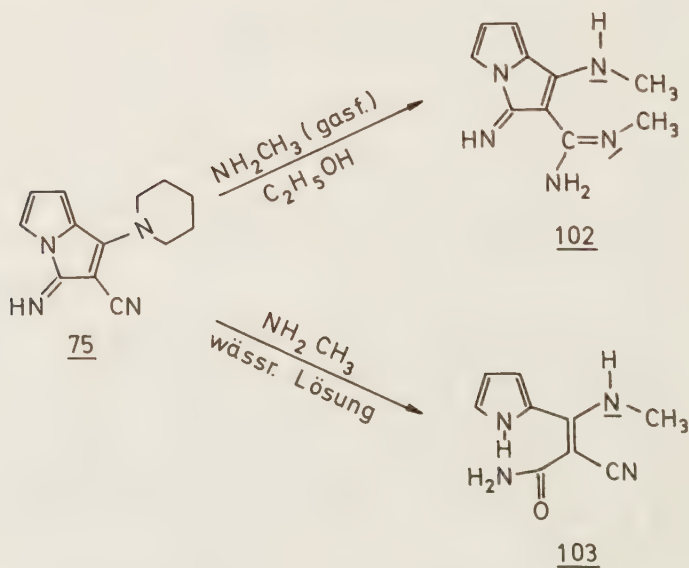
Verb.	R	1	3	5	6	7	LM
98	SCH ₃	2,9 (s)	9,97	7,59 (q)	6,4 (q)	6,69 (q)	d ₆ -DMSO
97		6,43 (m) 7,4 (m)	9,97 11,7	7,63 (q)	6,43	7,07 (q)	"
74		3,83 (bs)	8,67	7,55 (q)	6,38 (q)	6,73 (q)	"
75		1,7 3,85	8,55	7,55 (q)	6,38 (q)	6,73 (q)	"
99		3,77 (m) 2,0 (m)	8,86	7,5	6,33	6,53	"
100		8,8 (NH) 4,2 (m) 1,28 (m)	8,8	7,5	6,35	6,6	"
101		8,8 (NH) 3,77 (m) 1,57 (m)	8,8	7,5	6,33	6,6	"
104		7,33	8,78 9,02	b)- a) 6,68	6,47 6,18	6,80 5,85	"
105		3,81 (s) 7,5 (m)	8,1	6,55 (q)	6,03 (q)	5,32 (q)	CDCl ₃

Tab. XIV: NMR-Spektren (δ in ppm) von 3H-Pyrrolizinen

Verb.	J ₅₇	J ₅₆	J ₆₇	LM
<u>98</u>	0,8	2,8	3,6	d ₆ -DMSO
<u>97</u>	0,8	2,8	3,48	"
<u>75</u>	1,0	2,9	3,8	"
<u>105</u>	0,8	3,55	3,15	CDCl ₃

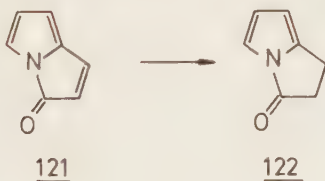
Tab. XV: Kopplungskonstanten (Hz) einiger 3H-Pyrrolizine

mit Methylamin die Verbindungen 102 und 103, deren Strukturen durch die im experimentellen Teil angeführten Daten abgesichert sind.



5.1.6. Elektronenspektren einiger 3H-Pyrrolizine

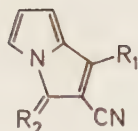
Wie in Kapitel 5.1.1. beschrieben wurde, läßt sich aus dem Vorhandensein der C=N-Valenzschwingung im IR-Spektrum (Tab. VIII, S. 55, XIII, S. 67) sowie aus den charakteristischen Kopplungskonstanten im NMR-Spektrum (Tab. XV, S. 76) bereits ableiten, daß der gewünschte Pyrrolizininringschluß eingetreten ist. Die Elektronenspektren stützen diese Aussage durch eine sämtlichen Pyrrolizinen gemeinsame Absorptionsbande oberhalb 400 nm (Tab. XVI), die schon von Agosta⁵²⁾ und Flitsch⁵³⁾ gefunden wurde. Flitsch beschreibt, daß diese Bande bei dem unsubstituierten Keton 121 nach Hydrierung zu dem Bicyclus 122 verschwindet. In den meisten Fällen besitzt



diese für die Cyclisierung anscheinend charakteristische Bande die geringste Extinktion unter den Maxima des UV-Spektrums (vgl. 75, Abb. 26). Vergleicht man die in 1-Stellung einen Piperidinrest tragenden Pyrrolizine miteinander, so zeigt sich, daß eine Methylierung der 3-Iminogruppe keinen Einfluß auf die gefundene Cyclisierungsbande bei 444 nm hat. Demnach ist auch das Pyrrolizinsalz 79 nicht als typisches Azapentalen anzusehen; es stellt offenbar nur ein dem Pyrrolring ankondensiertes Amidiniumsystem dar.

Schwerer anregbar als die oben beschriebenen vinylogen Amidine scheint das vinyloge Keton 82 zu sein. Seine langwelligste Absorptionsbande liegt bei 421 nm, ein Wert, der in der gleichen Größenordnung (416 nm) bereits von Flitsch für das einfache, unsubstituierte Keton 121 gefunden wurde.

Trägt die 1-Stellung der Pyrrolizine dagegen einen Pyrrolyl- (Abb. 26) oder Mercaptores, so beobachtet man auffallend intensive Absorptionen im sonst üblichen Wellenbereich der Cyclisierungsbande mit einer zusätzlichen bathochrom verschobenen Nebenbande bei 550 nm für 98 bzw. 536 nm für 97, wobei letztere für die Rotfärbung der zugehörigen Verbindungen verantwortlich sind.



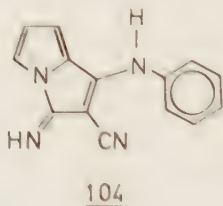
Verb.	R ₁	= R ₂	λ _{max.} (log ε)	λ _{max.} (log ε)	λ _{max.} (log ε)	λ _{max.} (log ε)
<u>75</u>		=NH	239 (4,36)	287 (4,25) 317,5(4,29)	445 (3,27)	
<u>78</u>		=N-CH ₃	240,4 (4,33)	291 (4,26) 318,5 (4,31)	444 (3,41)	
<u>79</u>		=N(CH ₃) ₂		300,5 (4,26) 324,5 (4,32)	444 (3,51)	
<u>82</u>		=O	337,5 (4,37)	277,5 (4,15) 302 (4,27)	421 (3,38)	
<u>97</u>		=NH	245 (3,95) 271 (3,72)	323,5(3,97)	436,5(4,44)	536 (3,74)
<u>98</u>	SCH ₃	=NH	235 (4,0)	348 (3,92)	427 (4,0)	550(2,67) (Schulter)
<u>121</u> ⁺⁾⁵³⁾	H	=O		292 (5,0)	416 (3,7)	

+) ohne Angabe des Lösungsmittels

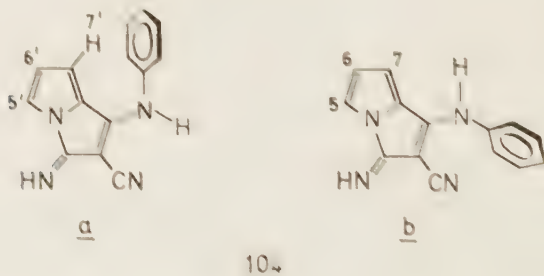
Tab. XVI : UV-Spektren (Methanol) einiger 3H-Pyrrolizine

5.1.7. Cyclisierung von 59 zum 5H-Pyrrolizin ohne Aminokatalyse

Wird die Vorstufe 59 in Athanol oder Benzol einige Zeit gekocht, so tritt Cyclisierung zum Pyrrolizin 104 ein.



Ein Kalottenmodell läßt erkennen, daß die oben formulierte Struktur nicht die wirklichen Verhältnisse im Bicyclus zu beschreiben vermag. Vielmehr kann die sperrige, aus der Pyrrolizinebene herausgedrehte Phenylaminogruppe nur zwei bevorzugte Konformationen a und b einnehmen, die von entscheidendem Einfluß auf die chemische Verschiebung der Pyrrolprotonen insbesondere des H-7'-Protons sein sollten.



Im Falle des Konformeren 104a zeigt der Phenylring nach oben, so daß das H-7'-Proton mit seiner Bindungsachse in die Mitte des Aromatenringes zeigt. Im anderen Fall nimmt der Phenylring

eine dem Bicyclus abgewandte, nach unten gerichtete Stellung 104b ein. Das Kalottenmodell zeigt außerdem, daß eine geringe Rotationsbehinderung um die C-1-N-Achse vorhanden ist, aus der eine gewisse Fixierung der beiden Konformeren a und b in ihrer Lage resultiert. Diese Überlegungen am Modell machen verständlich, daß im NMR-Spektrum (Abb. 22) zwei verschiedene Pyrrolizinprotonensorten H-5' = 6,68 ppm, H-6' = 6,18 ppm, H-7' = 5,85 ppm für 104a und H-6 = 6,47 ppm, H-7 = 6,80 ppm für 104b auftreten. Das H-5-Proton von 104b fällt in den Aromatenbereich, seine genaue Lage läßt sich daher nicht ermitteln. Die Stellung des H-7' über der Ebene des Aromatenringes erklärt die ungewöhnliche diamagnetische Verschiebung um 0,95 ppm gegenüber dem H-7-Proton von 104b. Abgeschwächt ist der abschirmende räumliche Effekt auch bei

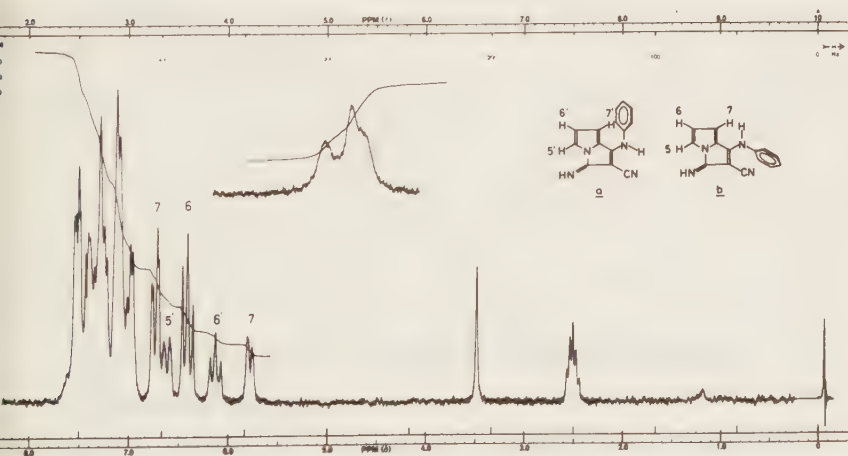


Abb. 22 : NMR-Spektrum (d_6 -DMSO) des Konformerengemisches 104a+b

den beiden anderen Pyrrolizinprotonen H-6' und H-5' vorhanden. Bei etwa 90 - 100° C läßt sich die Rotationsbehinderung um die C-1-N-Achse aufheben, so daß im NMR-Spektrum nur noch ein einheitliches Teilchen sichtbar ist. Beim Abkühlen stellt sich das ursprüngliche Gleichgewicht von 104a+b mit 30 : 70 wieder ein.

Im IR-Spektrum von 104 erscheint die für den Ringschluß charakteristische C=N-Doppelbindungsvalenzschwingung der Iminogruppe bei 1645 cm⁻¹ (Abb. 23). Laut CHN-Analyse kristallisiert die Substanz mit einem halben Mol H₂O, was auch an dem stark H-brückengebundenen NH bei 3340 cm⁻¹ und 3190 cm⁻¹ sichtbar wird.

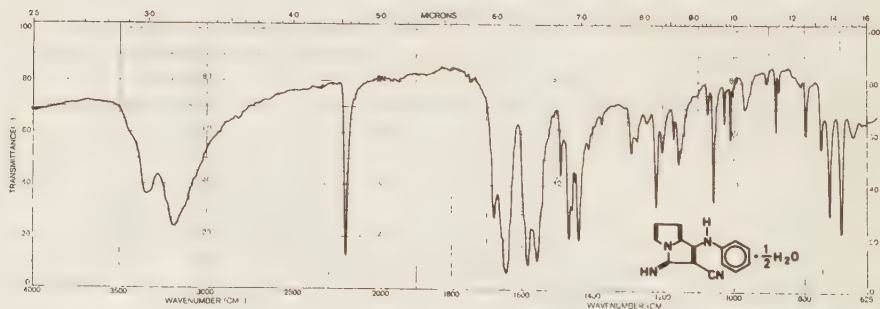


Abb. 23 : IR-Spektrum von 104

Setzt man 104 mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat in Methylenchlorid um, so entsteht die Verbindung 105, deren IR-Spektrum keine C=N-Doppelbindung im bisher üblichen Bereich zeigt. Neben einer scharfen NH-Schwingung bei 3255 cm⁻¹ und der Nitrilabsorption bei 2195 cm⁻¹ erscheinen Doppelbindungsbanden

bei 1604 cm^{-1} , 1585 cm^{-1} und 1570 cm^{-1} . Letztere sind nicht mit Sicherheit nur den Pyrrolschwingungen und der $\Delta 1,2$ -Doppelbindungsschwingung zuzuordnen, da in diesem Bereich bereits Überlappung mit den Aromatenschwingungen vorhanden sein kann (Abb. 24).

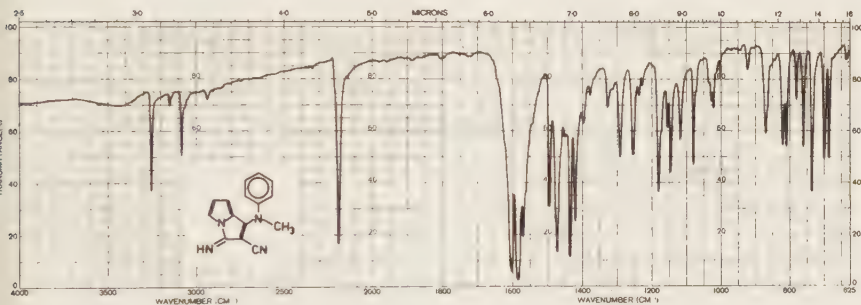
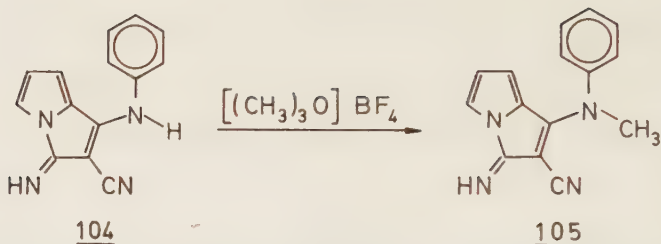
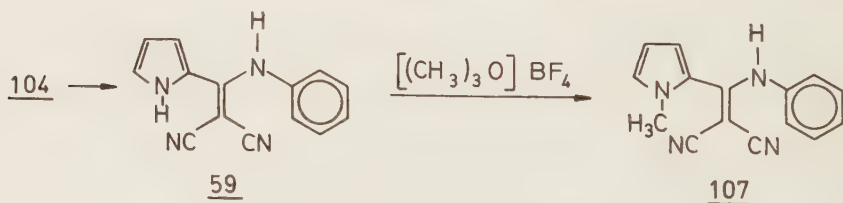


Abb. 24 : IR-Spektrum von 105

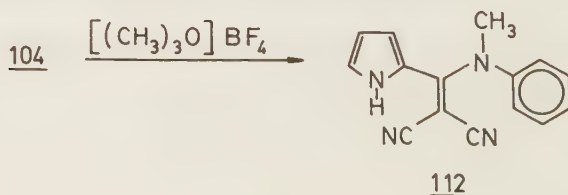
Im NMR-Spektrum (Abb. 25) erscheint eine Methylgruppe als Singulett bei 3,81 ppm. Die Pyrrolprotonen treten als Quadrupletts bei 6,55 ppm (H-5), 6,03 ppm (H-6) und 5,32 ppm (H-7) in Resonanz. Der Formulierung der Struktur von 105 wurden folgende Überlegungen zugrunde gelegt: Im Bicyclus 104 sind zwei Angriffspunkte für die Methylierung vorhanden und zwar einmal der Anilinstickstoff, zum anderen der Iminostickstoff. Der sp_3 -hybridisierte Anilinstickstoff sollte hierbei leichter elektrophil von dem Oxoniumsalz angegriffen werden als der Iminostickstoff. Daraus folgt die Formulierung des Methylierungsproduktes als 105.



Auf Grund der aus der üblichen Lage verschobenen und daher nicht sicher erkennbaren C=N-Valenzschwingung (1604 cm^{-1}) im IR-Spektrum muß noch eine weitere Strukturmöglichkeit in Betracht gezogen werden: Der Methylierung könnte eine Ringöffnung unter Rückbildung von Verbindung 59 vorausgehen, welche anschließend am Pyrrolstickstoff unter Bildung von 107 methyliert wird.



Abschließend sei noch eine ebenfalls denkbare Reaktion zu dem Pyrrol 112 erwähnt, die voraussetzen würde, daß eine Methylierung am Anilinstickstoff unter Ringöffnung erfolgt.



Vergleicht man die aufgezeigten Strukturen 105, 107 und 112 mit den gefundenen NMR-spektroskopischen Daten, so läßt sich zunächst einmal mit Sicherheit 112 ausschließen, da die stets bei α -substituierten NH-Pyrrolen gefundene Kopplung der Ringprotonen mit dem NH-Proton fehlt (Abb. 25).

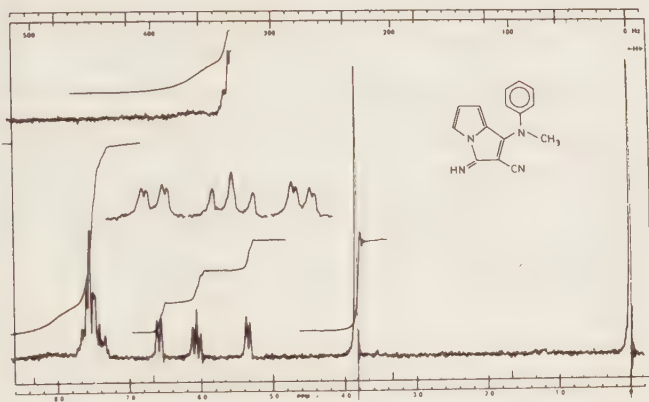
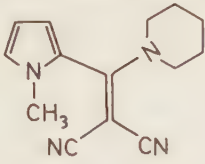
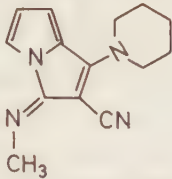
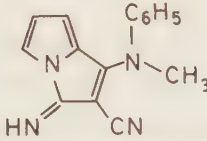
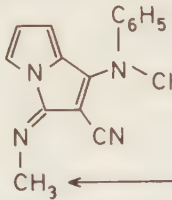


Abb. 25 : NMR-Spektrum (CDCl_3) von 105

Betrachtet man die chemische Verschiebung $\sigma = 3,81$ ppm der N-Methylgruppe in der diskutierten Substanz, so zeigt sich, daß der gefundene Wert vergleichbar ist mit dem im Pyrrol 81 gemessenen ($\sigma = 3,73$ ppm). Dieses Argument könnte also für ein Pyrrol 107 sprechen, in welchem eine dem Produkt 81 analoge Struktur vorliegt (vgl. Tab. XVII). Während jedoch die in 81 gefundene Kopplung von $J_{35} = 1,7$ Hz typisch für ein α -substituiertes Pyrrol ist, besitzt die durch Methylierung von 104 hergestellte Substanz die für eine Pyrrolizinstruktur charakteristische kleine Kopplung von $J_{57} = 0,8$ Hz.

Art und Größe der Kopplung sprechen somit für ein ringgeschlossenes Produkt 105.

Methyliert man den Bicyclus ein weiteres Mal mit Trimethyloxoniumsalz, so tritt neben der Methylgruppe bei 3,85 ppm eine weitere bei 3,53 ppm in Resonanz. Nach der Lage dieser Methylgruppe scheint eine Methylierung am 3-Iminostickstoff des Pyrrolizins 105 eingetreten zu sein zu Verbindung 106. Ein ähnlicher Wert wurde auch in dem Strukturanalogen 78a gefunden. Diese vergleichende, spektroskopische Analyse zeigt, daß sich die eingangs aus theoretischen Erwägungen getroffene Methylierungsreihenfolge, wonach zunächst der Anilinstickstoff und dann der 3-Iminostickstoff substituiert werden, durch die experimentellen Daten bestätigen läßt.

Verb.	Strukt. - formel	N-Methylprot.	J ₃₅ bzw. J ₅₇	LM
<u>81</u>		3.73	1.7	CDCl ₃
<u>78a</u>		3.43	0.8	"
<u>105</u>		3.81	0.8	"
<u>106</u>		3.85 3.53	1.0	"

Tab. XVII : Charakteristische NMR-Daten N-methylierter Pyrroliderivate (δ in ppm; Kopplungskonstanten J in Hz)

Einen weiteren, eindeutigen Hinweis auf die cyclische Struktur von 105 gibt sein UV-Spektrum (Abb. 26). Die langwelligste Absorption liegt bei 458 nm. Ihre Lage und der gesamte Kurvenverlauf, der dem des UV-Spektrums von 75 gleicht, sprechen für die Pyrrolizinstruktur 105.

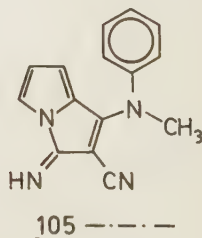
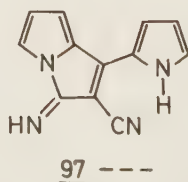
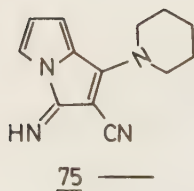
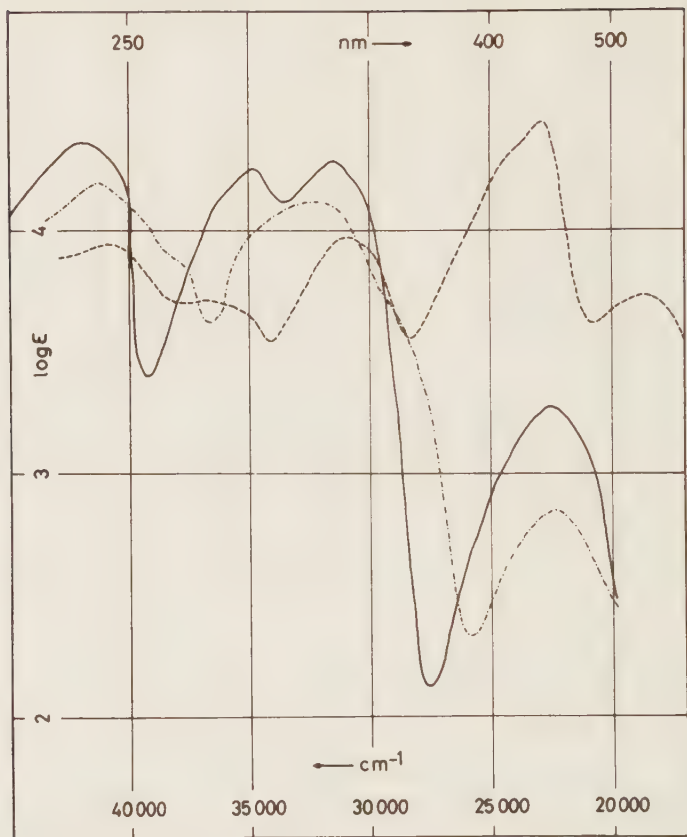


Abb. 26 : UV-Spektren (Methanol) von 75, 97 und 105

5.2. Abweichende Reaktionen von 2-[2,2-Dicyan-1-phenyl-vinyl]-pyrrol (67) mit Basen

5.2.1. Umsetzung mit Piperidin

Abweichend von den in Kapitel 5.1. beschriebenen basen-katalysierten Cyclisierungen reagiert das Pyrrol 67 unter gleichen Bedingungen nicht zum Pyrrolizin. Mit Trimethylamin tritt auch nach längerem Kochen keinerlei Reaktion ein; das Ausgangsprodukt konnte unverändert zurückgewonnen werden. Auch eine Basenkatalyse mit Piperidin führt nicht zu dem erwarteten Pyrrolizin. Stattdessen ergab die CHN-Analyse des tiefrot gefärbten Reaktionsproduktes eine Summenformel von $C_{19}H_{20}N_4$, was auf ein Additionsprodukt von 67 mit der verwendeten Base Piperidin schließen läßt.

Die erste Durchsicht des NMR-Spektrums (Abb. 27) zeigt, daß offenbar keine einheitliche Substanz vorliegt: z.B. erscheinen die Piperidinprotonen hauptsächlich bei 1,67 ppm und 3,37 ppm. Möglicherweise wird der bei 2,8 ppm erscheinende kleine Peak auch von Piperidinprotonen eines weiteren, in geringerer Konzentration vorliegenden Produktes verursacht. Im Bereich von 6,05 und 7,47 ppm treten eine Reihe von Signalen unterschiedlicher Intensität auf, deren Gesamtfläche auf drei olefinische Protonen hindeuten könnte. Neben den Phenylprotonen bei 7,47 ppm tritt noch ein breites Signal für 2 Protonen bei 4,83 ppm in Resonanz, das beim Deutrieren mit d_4 -Methanol verschwindet.

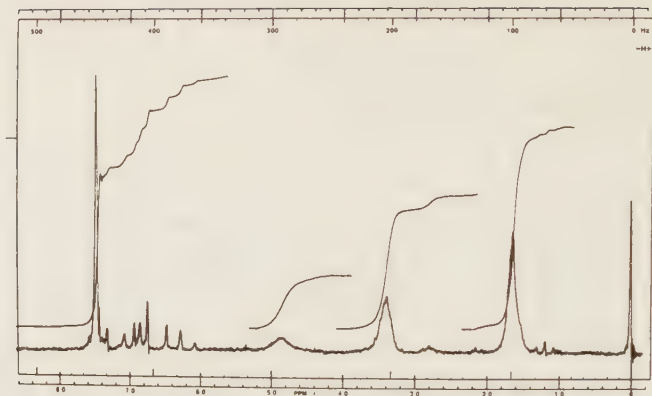


Abb. 27 : NMR-Spektrum (CDCl_3) von 108b

Die Vermutung, daß dieses Signal auf eine primäre Aminogruppe zurückzuführen ist, wird durch das IR-Spektrum einer Lösung der Substanz in Methylenchlorid unterstützt (Abb. 28).

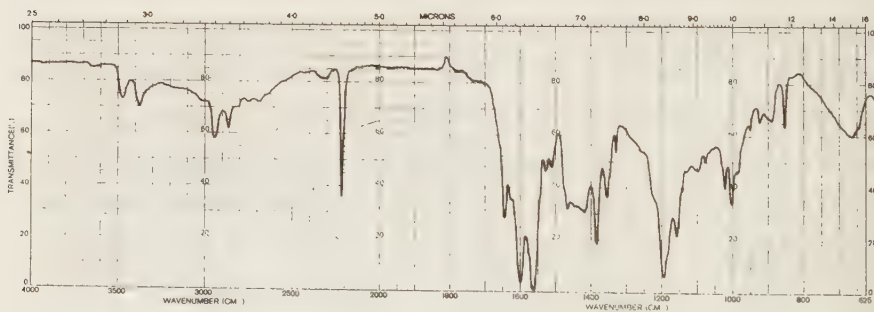
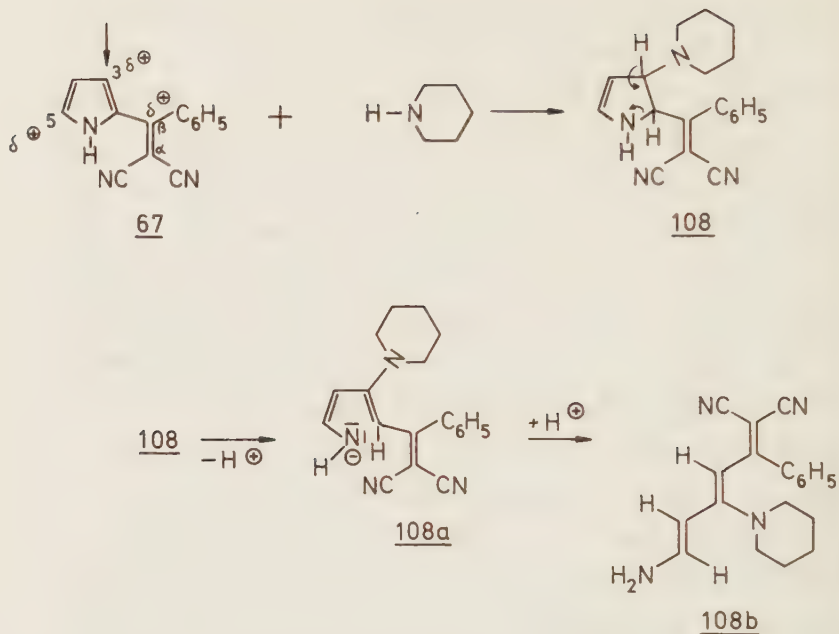


Abb. 28 : IR-Spektrum (Methylenchloridlösung) von 108b

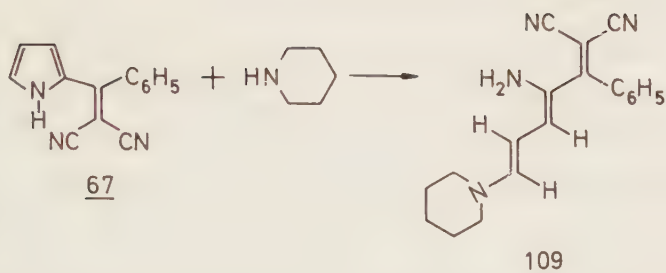
Hier erscheinen zwei deutlich voneinander getrennte Banden bei 3472 cm^{-1} und 3380 cm^{-1} . Nach Bellamy und Williams ⁵⁸⁾

⁵⁸⁾ L.J.Bellamy u. R.L.Williams, Spectrochim.Acta (London) 9, 341 (1957)

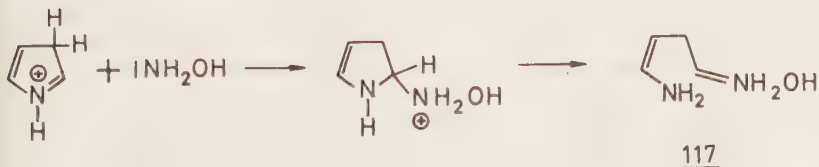
wird der Frequenzabstand von symmetrischer und asymmetrischer NH-Valenzschwingung einer freien Aminogruppe durch die empirische Gleichung: $\bar{\nu} = 345,5 \text{ cm}^{-1} + 0,876 \nu_{\text{as}}$ wiedergegeben. Die asymmetrische Schwingung erscheint erfahrungsgemäß bei höherer Wellenzahl. In unserem Falle also bei 3472 cm^{-1} . Damit ergibt sich für die symmetrische Schwingung ein Wert von $3384,5 \text{ cm}^{-1}$. Der gefundene Wert weicht von dem gemessenen (3380 cm^{-1}) um $4,5 \text{ cm}^{-1}$ ab, was im Bereich der Fehlergrenze liegt. Sowohl das Vorliegen einer primären Aminogruppe als auch die Art der olefinischen Protonen im NMR-Spektrum lassen vermuten, daß der Pyrrolring nicht mehr vorliegt. Betrachtet man die Struktur der Ausgangssubstanz 67, so ergibt sich auf Grund des stark elektronenziehenden Substituenten in der 2-Stellung des Pyrrolringes eine Polarisierung der α, β -Doppelbindung und eine daraus resultierende Elektronenverarmung in der 3- und 5-Stellung des Ringes, so wie in der β -Stellung des Acrylnitrilrestes. Alle drei Stellungen sollten einem nucleophilen Angriff des Piperidins leicht zugänglich sein. Der Angriff der Base wird noch durch zusätzliche Delokalisierung der negativen Ladung durch den Aromaten im Übergangszustand erleichtert. Daß in unserem Falle eine Addition an der exocyclischen Doppelbindung nicht eingetreten ist, läßt sich leicht aus dem vorhandenen konjugierten Nitril im IR-Spektrum ersehen (Abb. 28). Dagegen sollten die 3- und 5-Positionen des Cyclus gleichermaßen leicht angreifbar sein. Ein möglicher Reaktionsablauf und **Strukturvorschlag** soll für die 3-Stellung des Pyrrols aufgezeichnet werden.



Danach stabilisiert sich das primäre Additionsprodukt 108 unter Ringöffnung zu 108a, das unter Protonenwanderung und Doppelbindungsbildung in das stabilere Produkt 108b übergehen dürfte. Ein weiteres Spaltprodukt 109, welches aus einem Angriff der Base in der 5-Position entstehen könnte, sowie cis-trans-Isomere bezüglich der Doppelbindungen sind nicht auszuschließen.



Das Elektronenspektrum der Substanz zeigt eine langwellige Absorption bei 482,5 nm mit einer Extinktion von $\log \epsilon = 4,92$ sowie weitere, über den Spektralbereich von 330-261 nm verstreute Maxima, die teilweise nur als Schultern erkennbar sind. Diese Beobachtungen könnten ebenso wie das NMR-Spektrum andeuten, daß mehrere Substanzen mit ähnlichen Chromophoren bei der Reaktion mit Piperidin entstanden sind. Einige wenige Beispiele vergleichbarer Ringspaltungen des Pyrrols sind in der Literatur beschrieben ⁵⁹⁾; z.B. die nucleophile Addition von Hydroxylamin an das intermediär gebildete Pyrrol-Kation mit einer anschließenden Ringspaltung zu dem Oxim 117 ⁶⁰⁾.



59) K.Schofield, Hetero-Aromatic Nitrogen Compounds, London Butterworths (1967)
 60) S.P.Findlay, J.org.Chemistry 21, 644 (1956)

5.2.2. Umsetzung mit Natriummercaptid

Die Reaktionsmöglichkeiten des Pyrrols 67 sind jedoch mit dem in Kapitel 5.2.1. postulierten Reaktionsablauf bei einem Piperidinangriff auf den Pyrrolring nicht erschöpft. Die Umsetzung mit Mercaptid als Base stellt ein weiteres Beispiel für eine nucleophile Reaktion am System 67 dar. Während das erhaltene Produkt mit der UV-Absorption von 482,5 nm auf einen ähnlichen Chromophor wie in 108b schließen läßt, zeigt das NMR-Spektrum (Abb. 29) neben den Protonen der Mercapto-Gruppe bei 2,6 ppm und den aromatischen Protonen bei 7,6 ppm und 8,0 ppm lediglich ein NH-Proton bei 8,23 ppm und ein einheitliches AB-System zweier olefinischer Protonen bei 6,25 ppm und 6,71 ppm mit der Kopplungskonstanten $J = 3,9$ Hz. Diese für einen Ring typische Kopplungsgröße ⁶¹⁾ legt die Vermutung nahe, daß noch ein intakter Pyrrolring vorliegen

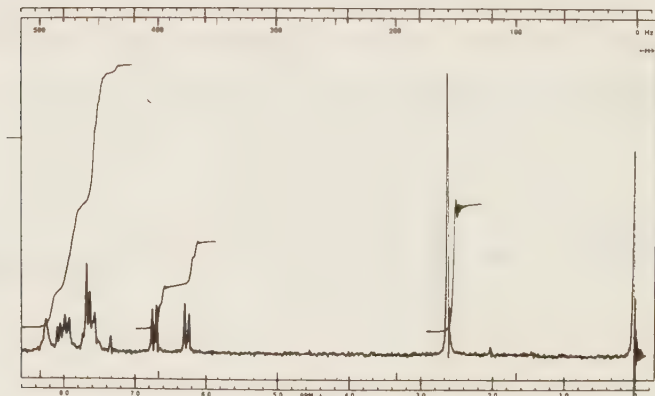
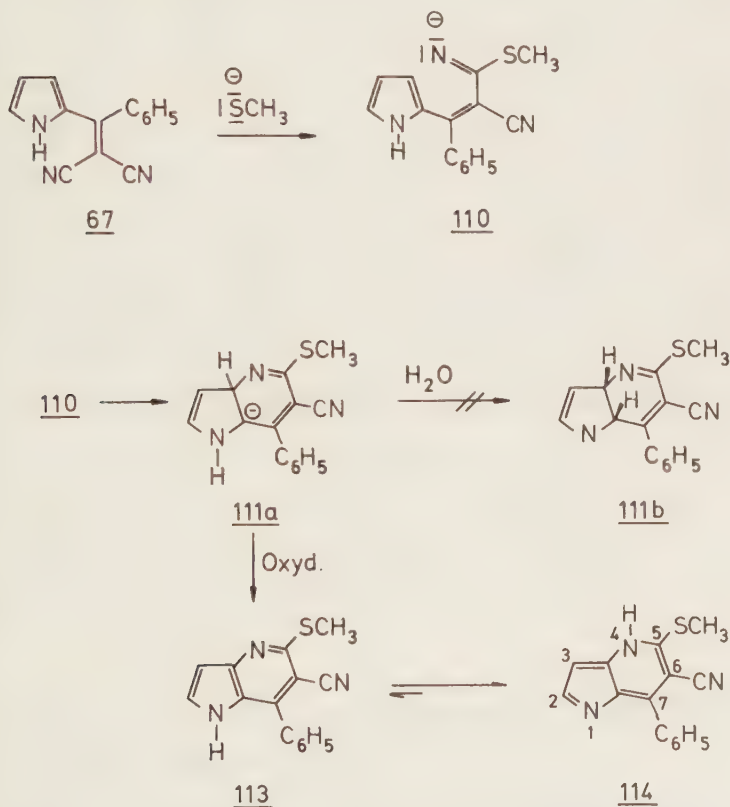


Abb. 29 : NMR-Spektrum (CDCl_3) von 114

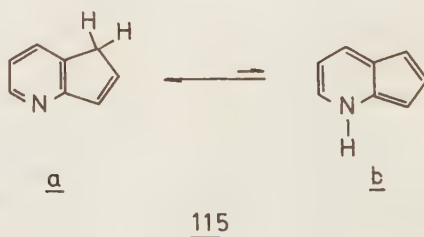
61) R.J.Tuite, A.D.Josey u. H.R.Snyder, J.Amer.chem. Soc. 82, 4360 (1960).

könnte. Dies kann jedoch nur der Fall sein, wenn das Mercap-
tid nicht am Pyrrol, sondern an einer der beiden Nitrilgrup-
pen nucleophil angegriffen hat (Struktur 110). Geht man von
dieser Annahme aus, so kommt man über den nachstehend formu-
lierten Reaktionsablauf zur Struktur 114, die wir als Struk-
turvorschlag gewertet wissen möchten.

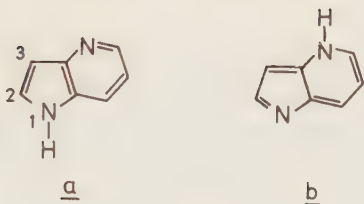


Das Zwischenprodukt 110 könnte durch einen nucleophilen An-
griff des Iminostickstoffs in der 3-Stellung des Pyrrols
111a liefern und sich bei der Hydrolyse zu 111b stabilisieren.

Aus der Elementaranalyse, dem NMR-Spektrum und dem Molekülpeak bei 265 im Massenspektrum geht jedoch hervor, daß die Reaktion nicht auf der Stufe 111 stehenbleibt, sondern möglicherweise eine Oxydation zu dem stabileren Produkt 113 bzw. dem Tautomeren 114 eintritt. 113 läßt sich mit dem NMR-Spektrum nicht vereinbaren, da das entstandene Produkt keine Kopplung des H-2-Protons mit dem NH des Pyrrols zeigt, die in der Literatur für das Pyrrolopyridin 116a mit $J_{12} = 2,5$ Hz beschrieben ist ⁶²⁾. Das Tautomerengleichgewicht muß demnach ausschließlich auf der Seite von 114 liegen. Diese Aussage wird durch das Elektronenspektrum gestützt, da die Substanz der längstwelligsten Absorption nach (482,5 nm) als Azapseudoazulen vorliegt. Diese Überlegungen werden durch einen Vergleich mit dem Tautomerengemisch 115a und b bekräftigt. Während 115a bei einer Wellenlänge von etwa 295 nm absorbiert, zeigt das zu 0,1 % vorliegende Pseudoazulen ein Maximum bei 470 nm ^{63, 64)}.



-
- 62) A.R.Katritzky, A.J.Boulton, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Bd. 9, 100, Academic Press, New York (1968)
 63) C.B.Reese, *J.Amer.chem.Soc.* 84, 3979 (1962)
 64) M.M.Robinson, *J.Amer.chem.Soc.* 80, 6254 (1958)



116

Für das Pyrrolopyridin 116 ist dagegen mit den bisherigen Substituenten ⁶⁵⁾ nur das Tautomere 116a beschrieben worden, doch sollte die Differenz in der Lage der Absorptionsmaxima zwischen 116a und 116b etwa denen des Tautomerengemisches 115 entsprechen. Wird also für das unsubstituierte Pyrrolopyridin 116a ein Maximum bei 292 nm beobachtet ⁶⁶⁾, so könnte das tautomere Azapseudoazulen 116b bei einer Wellenlänge von etwa 477 nm absorbieren. Der von uns gefundene Wert stimmt recht gut mit diesen Überlegungen überein. Wir vermuten, daß auf Grund der elektronenziehenden Cyanogruppe in 6-Stellung die Pseudoazulenstruktur 114 das stabilere Tautomere darstellt. Da uns zur Prüfung dieser Annahme geeignetes Vergleichsmaterial fehlt, bedarf es zur Absicherung der Struktur noch weiterer Untersuchungen.

6. Einige Reaktionen von Pyrrol-Natrium mit 3-Methylmercapto-3-phenyl-2-cyanacrylnitril (11c)

Abschließend sei auf das Verhalten von Pyrrol-Natrium in Substitutionsreaktionen hingewiesen. Gibt man das Acrylnitril

65) B.Frydman, S.J.Reil, J.Boned u. H.Rapaport,
J.org.Chemistry 33, 3762 (1968)

66) A.H.Kelly u. J.Parrick, J.chem.Soc.(London) C, 303-7 (1970)

11c zu einer Suspension von Pyrrol-Natrium in THF, so entsteht bei tiefer Temperatur das N-Substitutionsprodukt 118 neben dem Michaeladditionsprodukt 119.

118 zeigt für die Pyrrolprotonen ein typisches A_2B_2 -Spektrum für N-substituierte Pyrrole ⁴³⁾ mit zwei Triplets bei 6,47 ppm und 7,07 ppm in Deuteriochloroform. Im IR-Spektrum erscheinen zwei konjugierte Nitrilschwingungen bei 2222 cm^{-1} und 2212 cm^{-1} , sowie C=C-Banden im Bereich von 1577 cm^{-1} .

Das Pyrrol 119 ergibt ebenfalls im NMR-Spektrum (Abb. 30) eine Aufspaltung für die Pyrrolprotonen vom A_2B_2 -Typ bei 6,63 ppm und 6,33 ppm. Das acide Proton tritt als Singulett bei 5,17 ppm in Resonanz. Die Integrale ergeben für den A_2B_2 -Teil 4+4 Protonen. Charakteristisch ist im IR-Spektrum von 119 das Auftreten einer nicht konjugierten Nitrilgruppe bei 2247 cm^{-1} . Eine exocyclische Doppelbindung im Bereich von 1577 cm^{-1} ist nicht mehr vorhanden (Abb. 31).

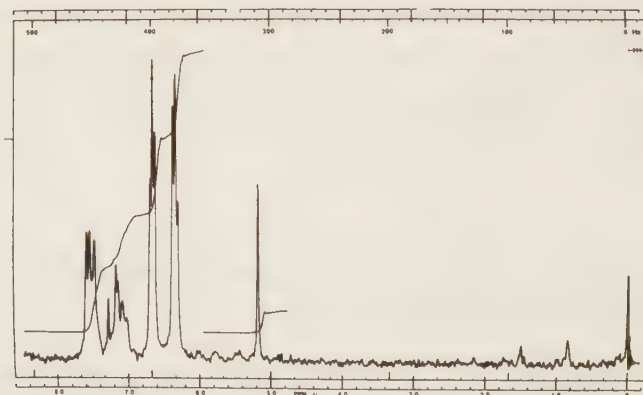


Abb. 30 : NMR-Spektrum ($CDCl_3$) von 2-Cyan-3-phenyl-3,3-dipyrrolyl-1'-propionitril (119)

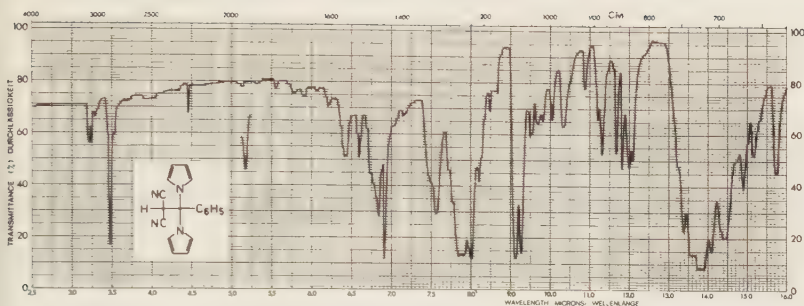
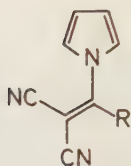


Abb. 31 : IR-Spektrum von 119

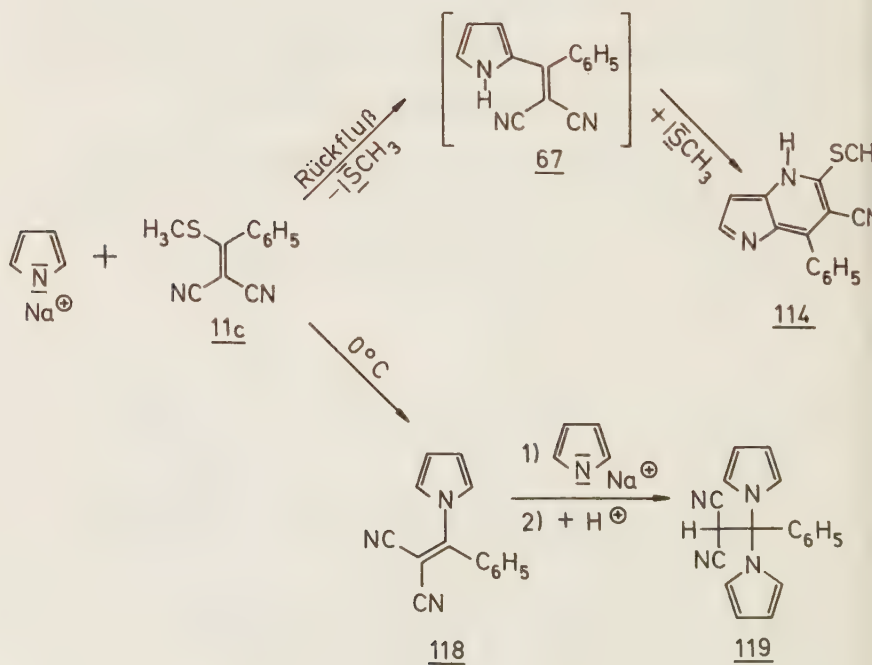
Setzt man dagegen 11c in der Siedehitze mit Pyrrol-Natrium um, so führt die Hydrolyse des Reaktionsgemisches in einem Schritt zu dem in Kapitel 5.2.2. formulierten 1H-Pyrrolopyridin 114. Eine Zwischenstufe 67 konnte nicht gefaßt werden, da offenbar das während der Reaktion freiwerdende Mercaptid sogleich unter Cyclisierung mit 67 reagiert.

Im UV-Spektrum von 118 erscheinen zwei charakteristische Absorptionsbanden, die verglichen mit denen von 56 wegen des Phenylrestes bathochrom verschoben sind (Tab. XVIII).



Verb.	R	$\lambda_{\max.}$ (log ϵ)	$\lambda_{\max.}$ (log ϵ)
<u>56</u>		258,5 (4,11)	301,5 (4,33)
<u>118</u>	C_6H_5	281 (4,08)	319,5 (4,22)

Tab. XVIII: UV-Spektren (Methanol) von N-substituierten Pyr



7. Zusammenfassung

Die Natriumsalze carbocyclischer und heterocyclischer, ungesättigter 5-Ringe mit Stickstoff als Heteroatom lassen sich leicht mit 2-Cyanacrylnitrilen umsetzen, wobei Vinylcyclopentadiene und im Falle der Stickstoffanalogen N-Vinylverbindungen entstehen.

3- und 4-cyanvinylsubstituierte Pyrazole sind über eine Knoevenagel-Kondensation von Malonitril mit den entsprechenden Ketonen zugänglich.

2-substituierte Pyrrole lassen sich über das Pyrrol-Grignard-Reagenz mit 2-Cyanacrylnitril darstellen.

Die so synthetisierten Ringsysteme wurden auf ihre Cyclisierbarkeit zu Pentalenen (Cyclopentadienreihe), Diazapentalenen (Pyrazolreihe) und Azapentalenen bzw. 3H-Pyrrolizinen (Pyrrolreihe) geprüft. Dabei gelang die Cyclisierung von 2-substituierten Pyrrolen zu den 3H-Pyrrolizinen unter Aminkatalyse. Die Struktur der bis dahin noch nicht beschriebenen 3-Imino-3H-pyrrolizine wurde durch IR-, NMR- und elektronenspektroskopische Messungen eindeutig bewiesen. Ihr Reaktionsverhalten konnte durch Umsetzungen an der Iminogruppe in 3-Stellung, die teils unter Ringöffnung, teils unter Erhaltung des bicyclischen Systems verliefen, geprüft werden.

Steht in 1-Stellung der 3H-Pyrrolizine eine Mercaptogruppe, so läßt sich diese durch primäre und sekundäre Amine ersetzen.

Pyrrolizinsalze wurden hergestellt, um zu sehen, wie weit eine Azapentalenstruktur zur Beschreibung des Salzes heranziehbar ist: Während NMR-spektroskopische Messungen die Vermutung nahelegten, daß ein gewisser Anteil der Azapentalenstruktur vorhanden sein könnte, zeigten elektronenspektroskopische Untersuchungen eindeutig, daß auch im Salz lediglich von einem dem Pyrrol ankondensierten Amidinsystem gesprochen werden darf.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen

Die IR-Spektren wurden mit den Geräten 237 und 257 von Perkin-Elmer, die NMR-Spektren mit den Spektrometern Varian A-60-A und T-60 aufgenommen. Die Aufnahme der Elektronenspektren erfolgte durch das Zeiss-Photometer PMQ II.

Elementaranalysen wurden mit dem 185 Carbon-Hydrogen-Nitrogen-Analyser der Firma Hewlett-Packard oder von der Firma Beetz durchgeführt.

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Linströmblock bestimmt. Sämtliche Temperaturangaben sind unkorrigiert.

Die Angabe der charakteristischen Banden im IR-Spektrum erfolgt in cm^{-1} . Festsubstanzen wurden, wenn nichts anderes angegeben ist, als KBr-Preßlinge vermessen.

Bei den NMR-Spektren wird die chemische Verschiebung der Signale gegen Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard in ppm angegeben (σ -Skala) (s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett, sx = Sextett, sp = Septett, qi = Quintett, bs = breites Singulett).

Die Angabe der UV-Spektren erfolgt in $\lambda_{\text{max.}} = \text{nm} (\log \epsilon)$. Sämtliche Umsetzungen mit Cyclopentadienyl-Natrium, Pyrrol-Natrium und Pyrrol-Grignard-Reagenz wurden unter reinst Stickstoff und unter Verwendung von wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt.

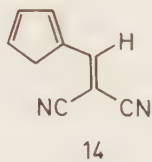
Cyclopentadienyl-Natrium

10,0 g (0,2 Mol) einer 50-proz. öligen Suspension Natriumhydrid werden auf einer Fritte mit absolutem Äther gewaschen und sofort in einen mit reinst Stickstoff gefüllten Dreihalskolben (Rückflußkühler mit Überdruckventil, Rührer, Tropftrichter ohne Druckausgleich) überführt. Nach Zugabe von 30-40 ml Tetrahydrofuran tropft man langsam unter Kühlen 6,6 g (0,1 Mol) frisch destilliertes, monomeres Cyclopentadien, das in der 3-fachen Menge Tetrahydrofuran gelöst wurde, zu.

Darstellung der Cyclopentadiene 14, 15a, 29,30

Zu dem nach obiger Vorschrift hergestellten Cyclopentadienyl-Natrium gibt man unter Rühren bei 0° C 0,1 Mol des entsprechenden in 50 ml Tetrahydrofuran gelösten Acrylnitrils. Nach 2 Stunden wird mit wenig Methanol der Überschuß an Natriumhydrid zerstört. Man filtriert vom Niederschlag ab und engt die klare, rote Lösung des Salzes ein. Der halbfeste, braune Rückstand wird in viel Eiswasser gelöst und portionsweise unter Schütteln mit konzentrierter Salzsäure versetzt, wobei die gelben Cyclopentadiene kristallin ausfallen.

1- [2,2-Dicyan-vinyl] -cyclopentadien (14)



Aus 3-Methoxy-2-cyanacrylnitril (11a) ¹⁴⁾; instabil

Schmp.: 132 - 134° C (aus Ligroin) Ausbeute: 55 %

Analyse: C₉H₆N₂ (142,16) Farbe: gelb

Ber.: C 76,04 H 4,26 N 19,71

Gef.: C 76,51 H 3,99 N 19,45

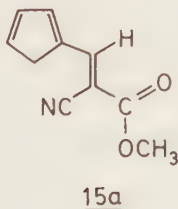
Charakteristische IR-Banden:

2212, 2208 (CN), 1575, 1538, 1471 (C=C).

NMR-Spektrum (CDCl₃): 3,7 (H-5), 6,85 (H-3, m), 7,1 (H-2, m),
7,5 (H-4, m), 7,73 (H ^{Δα,β}, bs).

UV-Spektrum (Methanol): 349,5 (4,06), 291,5 (3,9), 223,9 .

1- [2-Cyan-2-methoxycarbonyl-vinyl] -cyclopentadien (15a)



Aus 3-Methoxy-2-cyanacrylsäuremethylester (12a) ¹⁶⁾; instabil

Schmp.: 67° C (aus Aceton bei -80° C) Ausbeute: 57 %

Analyse: $C_{10}H_9NO_2$ (175,19)

Farbe: gelb

Ber.: C 68,56 H 5,18 N 8,00

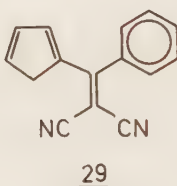
Gef.: C 67,43 H 5,13 N 7,91

Charakteristische IR-Banden:

2212 (CN), 1733 (C=O), 1587, 1550, 1477 (C=C) .

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 3,7 (H-5), 6,83 (H-3, m), 7,0 (H-2, m),
7,43 (H-4, m), 8,17 ($H_{exoc.}$, s),
3,91 (CH_3 , s) .

1-[2,2-Dicyan-1-phenyl-vinyl]-cyclopentadien (29)



Aus 3-Methylmercapto-3-phenyl-2-cyanacrylnitril (11c) ¹¹⁾

Schmp.: 105° C (aus Ligroin)

Ausbeute: 45 - 50 %

Analyse: $C_{15}H_{10}N_2$ (218,26)

Farbe: gelb

Ber.: C 82,55 H 4,62 N 12,84

Gef.: C 82,25 H 4,98 N 12,54

Charakteristische IR-Banden:

2212, 2208 (CN), 1555, 1511, 1486 (C=C).

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 3,83 (H-5, q), 6,7 (H-3, m),
7,0 (H-2, H-4, m), 7,5 (Phenylprot., m).

1-[2,2-Dicyan-1-methylmercapto-vinyl]-cyclopentadien (30)

Aus 3,3-Dimethylmercapto-2-cyanacrylnitril (11d) ¹²⁾; nur unter flüssigem Stickstoff haltbar.

Schmp.: Zers.!

Ausbeute: 50 %

Analyse: $C_{10}H_8N_2S$ (188,25)

Farbe: gelb

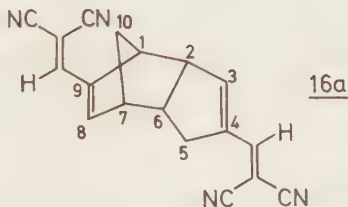
Ber.: C 63,81 H 4,29 N 14,88

Gef.: C 63,30 H 4,51 N 14,39

Charakteristische IR-Banden: 2212, 2208 (CN), 1493 (C=C).

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 3,63 (H-5), 6,8 (H-3, m), 7,0 (H-2, m),
7,6 (H-4, m), 2,63 (SCH_3 , s).

4,9-Di [2,2-dicyan-vinyl]-3,8-tricyclo [5.2.1.0^{2,6}]decadien (16a)



Läßt man 14 einen Tag in kristalliner Form oder in Lösung (z.B. Aceton) stehen, so dimerisiert es in einer Diels-Alder-Reaktion zu 16a. Das entstandene Produkt ist fast farblos und läßt sich aus Aceton oder Acetonitril umkristallisieren.

Schmp.: 147° C (Aceton)

Ausbeute: quant.

Analyse: $(C_9H_6N_2)_2$ (284,32)

Ber.: C 76,04 H 4,26 N 19,71

Gef.: C 76,45 H 4,54 N 19,82

Charakteristische IR-Banden: 2222 (CN), 1592, 1572 (C=C).

NMR-Spektrum (d_6 -Aceton): 7,4 , 7,5 ($H_{\text{exoc.}}$), 6,53 , 7,0
(H-3, H-8,m), 1,6-4,1 (komplex).

UV-Spektrum (Methanol): 310-315, Schulter (4,26), 290,5 (5,6).

1- [2,2-Dicyan-1-piperidino-vinyl] -cyclopentadien (32)

Zu dem nach obiger Vorschrift hergestellten Cyclopentadienyl-Natrium werden 0,1 Mol des in 100 ml Tetrahydrofuran gelösten 3-Piperidino-3-methylmercapto-2-cyanacrylnitrils (11e) ¹³⁾ bei 0° C getropft. Man läßt 3 Stunden bei 0° C und eine weitere Stunde bei 50° C rühren. Danach wird der Überschuß an Natriumhydrid mit wenig Äthanol zerstört. Nachdem das ausgefallene Mercaptid abgetrennt worden ist, engt man die klare Lösung ein, wäscht den Rückstand mit Äther und löst das Salz in reichlich Wasser. Beim Ansäuern mit gesättigter Ammoniumchloridlösung bis etwa PH 7-8 fällt 32 gelb kristallin aus.

Schmp.: 118° C (aus CCl_4)

Ausbeute: 50 %

Analyse: $C_{14}H_{15}N_3$ (225,30)

gelbe Nadeln

Ber.: C 74,64 H 6,71 N 18,65

Gef.: C 74,86 H 6,56 N 19,15

Charakteristische IR-Banden:

2212, 2198 (CN), 1587, 1515, 1504 (C=C), 1468.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 3,3 (H-5), 6,7 (H-3 und H-2, m),

7,07 (H-4, m), 1,73 und 3,6 (Pip.).

1-[2,2-Dicyan-1-morpholino-vinyl]-cyclopentadien (33)

Analog Verbindung 32 aus dem 3-Morpholino-3-methylmercapto-2-cyanacrylnitril (11f) ¹³⁾.

Abweichend davon fällt das Natriumsalz von 33 bereits während der Reaktion zusammen mit dem Mercaptid in Tetrahydrofuran aus. Man löst daher den gesamten Niederschlag in Wasser auf und säuert dann die wäßrige Lösung in der oben beschriebenen Weise an.

Schmp.: 120° C (aus Eisessig)

Ausbeute: 60 %

Analyse: C₁₃H₁₃N₃O (227,27)

hellgelbe Kristalle

Ber.: C 68,71 H 5,77 N 18,49

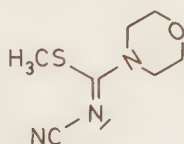
Gef.: C 68,29 H 5,98 N 18,74 ✓

Charakteristische IR-Banden:

2212, 2198 (CN), 1587, 1531, 1504 (C=C), 1462.

NMR-Spektrum (CDCl₃): 3,33 (H-5), 6,7 (H-3,m), 6,8 (H-2,m),
7,13 (H-4,m), 3,8 (Morph., m).

1-Aza-3-thia-1-cyan-2-morpholinobuten-1 (37)



37

0,2 Mol (37,0 g) Dimethyl-cyanamidodithiokohlensäureester (36) in etwa 100 ml Äthanol werden unter Zusatz von wenig

Dimethylformamid erwärmt und mit 0,2 Mol (17,0 g) Morpholin in 10 ml Äthanol bei 40° C versetzt. Man rührt 2 Stunden bei 50° C und engt darauf die Lösung auf ein Drittel ihres Volumens ein. Nach dem Abkühlen auf 5-10° C fallen die farblosen Kristalle von 37 aus.

Schmp.: 126,5° C (aus Methanol) Ausbeute: 70 %

Analyse: C₇H₁₁N₃OS (185,25)

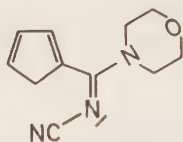
Ber.: C 45,39 H 5,99 N 22,68 S 17,31

Gef.: C 45,54 H 5,93 N 23,03 S 17,67

Charakteristische IR-Banden: 2188 (CN), 1538 (C=N).

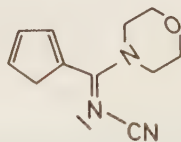
NMR-Spektrum (CDCl₃): 2,8 (SCH₃, s), 3,83 (Morph., m).

E und Z N¹-(3-Oxapentamethylen)-N²-cyan-cyclopentadien-carboxamidin (38a), (38b)



a

E



b

Z

38

Analog Verbindung 32 aus 1-Aza-3-thia-1-cyan-2-morpholino-buten-1 (37).

Schmp.: 137° C (aus Methanol bei -20° C) Ausbeute: 69 %

Analyse: C₁₁H₁₃N₃O (203,25) Farbe: gelb

Ber.: C 65,01 H 6,45 N 20,68

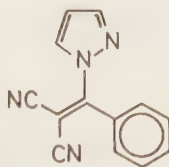
Gef.: C 65,00 H 6,53 N 20,63

Charakteristische IR-Banden:

2188 (CN), 1550 (C=N), 1600, 1527 (C=C).

NMR-Spektrum (CDCl_3): 3,31 , 3,5 (H-5), 6,65 (H-3, H-2,m),
6,86 (H-4,m), 3,72 (Morph.).

1-[2,2-Dicyan-1-phenyl-vinyl]-pyrazol (41)



41

Zu 0,03 Mol Natriumhydrid in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 0,03 Mol einer gesättigten Tetrahydrofuranlösung des Pyrazols getropft. Man läßt 3 Stunden bei Raumtemperatur und eine weitere Stunde am Rückfluß rühren. Danach gibt man 0,03 Mol des in THF gelösten 3-Methylmercapto-3-phenyl-2-cyanacrylnitrils (11c) ¹¹⁾ zu der siedenden Mischung. Man erhitzt weitere 20 Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen saugt man das gebildete Salz ab und hydrolysiert es mit Eiswasser zu 41.

Schmp.: 165° C ($\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$)

Ausbeute: 45 %

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4$ (220,24)

farblose Kristalle

Ber.: C 70,90 H 3,66 N 25,44

Gef.: C 70,86 H 3,54 N 25,56

Charakteristische IR-Banden:

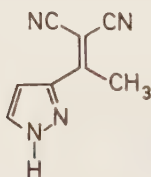
2237 (CN), 1605, 1592, 1575, 1538 (C=N, C=C).

NMR-Spektrum (CDCl₃): 7,42 (H-5,q), 6,6 (H-4,q), 8,02 (H-3,q)

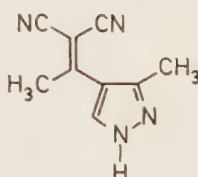
7,65 (Phenylprot.,m); $J_{34} = 1,7$,

$J_{45} = 2,9$, $J_{35} = 0,5$ Hz.

Darstellung der Pyrazole 43 und 45



43



45

0,01 Mol des entsprechenden Acetylpyrazols und 0,012 Mol Malonitril werden mit einem Katalysator aus 0,24 ml Eisessig und 0,08 g trockenem Ammoniumacetat ⁶⁷⁾ in 50 ml trockenem Benzol 10 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Während dieser Zeit wird noch viermal wenig Ammoniumacetat zugefügt. Nach dem Abkühlen saugt man das ausgefallene Pyrazol ab und kristallisiert um.

67) E.Campaigne, G.F.Bulbenko, W.E.Kreighbaum u. D.R.Maulding, J.org.Chemistry 27, 4428 (1962)

3- [2,2-Dicyan-1-methyl-vinyl] -pyrazol (43)

Aus 3-Acetylpyrazol

Schmp.: 189° C Zers. (aus Methanol)

Ausbeute 89 %

Analyse: $C_8H_6N_4$ (158,17)

schwach gelbe Nadeln

Ber.: C 60,75 H 3,83 N 35,43

Gef.: C 60,61 H 3,86 N 35,87

Charakteristische IR-Banden:

3279 (NH), 2232 (CN), 1587, 1443 (C=N, C=C).

NMR-Spektrum (d_6 -Aceton): 12,5 (H-1), 7,25 (H-4,d), 8,04

(H-5,d), 2,71 (CH_3 ,s); $J_{45} = 2,5$ Hz.

3-Methyl-4- [2,2-dicyan-1-methyl-vinyl] -pyrazol (45)

Aus 4-Acetyl-3-methylpyrazol

Schmp.: 140° C (aus Methanol)

Ausbeute: 80 %

Analyse: $C_9H_8N_4$ (172,19)

Farbe: gelb

Ber.: C 62,78 H 4,68 N 32,54

Gef.: C 62,94 H 4,57 N 32,96

Charakteristische IR-Banden:

3175 (NH), 2222, 2212 (NH), 1580, 1548, 1502, 1441 (C=N, C=C).

NMR-Spektrum (d_6 -Aceton): 12,2 (NH), 8,2 (H-5,s), 2,52 ,

2,65 (Methyl,s).

1-Acetyl-3-[2,2-dicyan-1-methyl-vinyl]-pyrazol (48)

Aus 43 durch zwölfstündiges Kochen in Eisessig mit einigen Tropfen Acetanhydrid.

Nach dem Erkalten der Mischung wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Eiswasser verrieben, wobei 48 kristallin ausfällt.

Schmp.: 141,5° C (aus Methanol)

Ausbeute: 90 %

Analyse: C₁₀H₈N₄O (200,20)

rote Nadeln

Ber.: C 60,00 H 4,03 N 27,99

Gef.: C 60,06 H 4,25 N 27,96

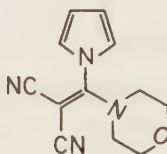
Charakteristische IR-Banden:

2237 (CN), 1770 (C=O), 1587, 1439 (C=N, C=C).

NMR-Spektrum (d₆-Aceton): 7,31 (H-4,d), 8,6 (H-5,d),

2,73 , 2,77 (CH₃,s).

1-[2,2-Dicyan-1-morpholino-vinyl]-pyrrol (56)



56

Aus 0,05 Mol Magnesium in 5 ml Tetrahydrofuran und 0,05 Mol Äthylbromid in 13 ml THF wird Äthylmagnesiumbromid hergestellt. Unter Eiskühlung tropft man 0,045 Mol Pyrrol in 10 ml THF zu und erwärmt nach Beendigung der Gasentwicklung noch eine halbe

Stunde am Rückfluß. Das entstandene Pyrrol-Grignard-Reagenz wird mit 0,0225 Mol 3-Morpholino-3-methylmercapto-1-cyanacrylnitril in 50 ml THF in der Siedehitze versetzt. Man läßt 12 Stunden am Rückfluß kochen. Danach werden die ausgefallenen farblosen Kristalle abgesaugt.

Schmp.: 219,2° C (aus Aceton)

Ausbeute: 80 %

Analyse: $C_{12}H_{12}N_4O$ (228,25)

farblose Kristalle

Ber.: C 63,14 H 5,30 N 24,55

Gef.: C 63,40 H 5,54 N 25,04

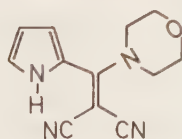
Charakteristische IR-Banden:

2217, 2193 (CN), 1575, 1531, 1477, 1460, 1116.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): 7,2 (H-2, H-5,t), 6,45 (H-3, H-4,t),
3,45 , 3,7 (Morph., m).

UV-Spektrum (Methanol): 258,5 (4,11), 301,5 (4,33).

2-[2,2-Dicyan-1-morpholino-vinyl]-pyrrol (57)



57

0,05 Mol Pyrrol in 10 ml trockenem Äther werden unter Stickstoff zu einer Grignard-Verbindung aus 0,055 Mol Äthylbromid in 20 ml Äther getropft. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird noch eine halbe Stunde erhitzt. Zu der heißen Mischung tropft man unter gutem Rühren 0,025 Mol einer gesättigten

Benzollösung aus 3-Morpholino-3-methylmercapto-2-cyanacrylnitril (11f) ¹³). Es bildet sich ein fester gelber Kuchen. Zur Vervollständigung der Reaktion beläßt man das Gemisch etwa 10 Stunden bei 50° C. Der in dieser Zeit verdampfende Äther wird mehrmals ergänzt. Nach dem Abkühlen der Mischung wird der Grignard-Komplex sorgfältig mit einer Eis/Salzsäure-Mischung zersetzt (PH 6-7). Die Temperatur soll dabei nicht wesentlich über 20° C ansteigen.

Die anfallenden Kristalle werden abgesaugt und nach dem Trocknen mit Chloroform zur Entfernung nicht umgesetzten Acrylnitrils extrahiert. Der verbleibende Rückstand ist das in Chloroform unlösliche Pyrrol 57, das aus Methanol oder Aceton umkristallisiert wird.

Schmp.:	167° C (aus Aceton)	Ausbeute:	41 %
Analyse:	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O (228,25)	farblose Kristalle	

Ber.:	C 63,14	H 5,30	N 24,55
-------	---------	--------	---------

Gef.:	C 63,31	H 5,41	N 25,05
-------	---------	--------	---------

Charakteristische IR-Banden:

3305 (NH), 2210, 2193 (CN), 1555, 1524, 1460, 1441.

NMR-Spektrum (d₆-DMSO): 11,8 (NH), 6,8 (H-3), 6,35 (H-4),
7,27 (H-5), 3,67 (Morph., m).

2- [2,2-Dicyan-1-piperidino-vinyl] -pyrrol (58)

Analog Verbindung 57 aus 3-Piperidino-3-methylmercapto-2-cyanacrylnitril (11e).

Abweichend davon wird nach Zerstören des Grignard-Komplexes der Ansatz wie folgt aufgearbeitet: Nach dem Abtrennen der

Benzolschicht und zweimaligem Extrahieren der wäßrigen Phase mit Benzol wäscht man die Extrakte mit stark verdünnter Salzsäure und Wasser. Nach dem Trocknen über Siccon und Abziehen des Lösungsmittels ergibt der Rückstand 58.

Schmp.: 112-113° C (aus Benzol) Ausbeute: 60 %

Analyse: C₁₃H₁₄N₄ (226,29) farblose Kristalle

Ber.: C 69,01 H 6,24 N 24,76

Gef.: C 68,63 H 6,20 N 24,47

Charakteristische IR-Banden:

3258 (NH), 2208, 2190 (CN), 1570, 1530, 1464, 1454, 1440.

NMR-Spektrum (d₆-DMSO): 11,77 (NH), 6,3 (H-4,sx), 6,71 (H-3,sp),
7,25 (H-5, sx), 1,67 , 3,53 (Pip.),

J₃₄ = 3,8, J₄₅ = 2,6, J₃₅ = 1,35-1,4 Hz.

UV-Spektrum (Methanol): λ_{max.} = 309 (4,32), 336 (4,24)

(Schulter), 252 (Schulter).

2- [1-Anilino-2,2-dicyan-vinyl] -pyrrol (59)

Analog Verbindung 57 aus 3-Anilino-3-methylmercapto-2-cyanacrylnitril ¹³⁾.

Das Rohprodukt 59 wird zur Entfernung von nicht umgesetztem S,N-Acetal mit verdünnter Natronlauge gewaschen. Das aus Benzol umkristallisierte Produkt kristallisiert mit wechselnden Mengen Methylmercaptan. Durch mehrstündiges Erhitzen in Benzol läßt sich zwar die Entfernung des Mercaptans erreichen, jedoch tritt dabei gleichzeitig Cyclisierung zum 3H-Pyrrolizin 104 ein (siehe dort). Eine Charakterisierung von 59, das

einmal aus Benzol umkristallisiert wurde, erfolgte daher nur auf spektroskopischem Wege.

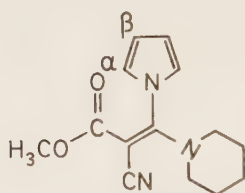
Charakteristische IR-Banden:

3387, 3333 (NH), 2188 (CN), 1603, 1550, 1471.

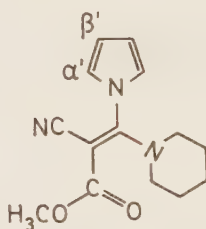
NMR-Spektrum (d_6 -Aceton): 6,3 (H-4), 6,9 (H-3), (H-5 im Phenylbereich), 7,2 (Phenyl., m), 2,3 (Methylprot., s).

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max.} = 284 (4,16), 319 (4,02), 410 (4,05).$

1-[2-Cyan-2-methoxycarbonyl-1-piperidino-vinyl]-pyrrol (63a), (63b)



63a



63b

Analog Verbindung 58 aus 3-Piperidino-3-methylmercapto-2-cyanacrylsäuremethylester (62).

Charakterisiert wird das anfallende Isomerengemisch 63a und 63b.

Schmp.: 162°C (aus Benzol/Petroläther) Ausbeute: 45,8 %

Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (259,30) farblose Kristalle

Ber.: C 64,84 H 6,61 N 16,21

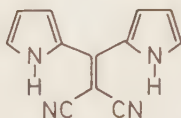
Gef.: C 64,93 H 6,43 N 15,82

Charakteristische IR-Banden:

2198 (CN), 1695 (C=O), 1565, 1535, 1480, 1455.

NMR-Spektrum (CDCl_3): 6,75 (α' -Prot., t, 63b), 6,95 (α -Prot., t, 63a), 6,4 (β, β' -Prot., 63a und 63b), 3,8 (CH_3 , s), 3,63 (CH_3 , s), 3,3, 1,75 (Pip., bs).

2-Cyan-3,3-dipyrrolyl-2'-acrylnitril (65)



65

Zu 0,05 Mol Pyrrol-Grignard-Reagenz in 30 ml Äther werden 0,025 Mol 3,3-Dimethylmercapto-2-cyanacrylnitril (11d) als gesättigte Benzollösung bei Raumtemperatur getropft. Man rührt 20 Minuten bei 50° C. Das nach Zerstören des Grignard-Komplexes mit Eis/HCl in der Benzolphase gelöste Produkt 65 wird nach dem Abdampfen des Lösungsmittels durch Ankratzen des öligen Rückstandes mit einem Äther/Petroläther-Gemisch kristallin gewonnen.

Schmp.: etwa 95° C ^{+) (Chloroform/Petroläther) Ausbeute: 59 %}

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_4$ (208,23) Farbe: gelb

^{+) Der Schmelzpunkt ließ sich nicht genau ermitteln, da im Schmelzbereich die Substanz unter Rotfärbung in das cyclisierte Produkt übergeht. Dieses zeigt eine Zersetzungstemperatur von 192 - 197° C.}

Ber.: C 69,22 H 3,88 N 26,91
Gef.: C 69,34 H 3,66 N 26,55

Charakteristische IR-Banden:

3260 (NH), 2220, 2210 (CN), 1554, 1544, 1510, 1445,
1417, 1393.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): 11,87 (NH), 6,95 (H-3,sp), 6,47
(H-4,qi), 7,37 (H-5, sp).

$J_{34} = 3,8$; $J_{45} = 2,4$; $J_{35} = 1,52$ Hz.

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max.} = 303$, als Schulter (3,21),
380,5 (4,55).

2-[2,2-Dicyan-1-methylmercapto-vinyl]-pyrrol (66)

Zu 0,025 Mol 3-Äthoxy-3-methylmercapto-2-cyanacrylnitril (64) in 50 ml Benzol drückt man mit Hilfe von Stickstoff möglichst schnell 0,05 Mol Pyrrol-Grignard-Reagenz (in 30 ml Äther gelöst) unter Eiskühlung. Beachte die umgekehrte Reagenzzugabe !

Man rührt 1 1/2 Stunden bei 0° C, gießt das Gemisch in Eiswasser und säuert tropfenweise mit verdünnter Salzsäure bis PH 6 an. Man trennt die organische Schicht ab und extrahiert die wäßrige Phase mit Benzol. Die vereinten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Siccon getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit einem Äther/Petroläther-Gemisch angerieben, wobei 66 kristallin ausfällt.

Schmp.: 109-113° C (Benzol/Petroläther) Ausbeute: 39 %

Analyse: $C_9H_7N_3S$ (189,17) Farbe: gelb

Ber.: C 57,14 H 3,73 N 22,21

Gef.: C 56,88 H 3,73 N 21,87

Charakteristische IR-Banden:

3368 (NH), 2218, 2208 (CN), 1546, 1476, 1460, 1394.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): 12,17 (NH), 2,58 (CH_3 ,s), 7,08 (H-3),
6,45 (H-4), 7,44 (H-5),

$J_{34}=4,0$, $J_{45}=2,4$, $J_{35}=1,44$ Hz.

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{max.} = 326,5$ (4,01), 384,5 (4,38).

2-[2,2-Dicyan-1-phenyl-vinyl]-pyrrol (67)

Zu 0,05 Mol Pyrrol-Grignard-Reagenz in absolutem Äther werden 0,025 Mol 3-Methylmercapto-3-phenyl-2-cyanacrylnitril in Äther bei 0° C gegeben und die Mischung 5 Stunden stehen gelassen. Danach zerstört man den gelben Grignard-Komplex mit Eis/HCl, saugt die gebildeten gelben Kristalle 67 ab und kristallisiert sie aus Äthanol oder Benzol um.

Schmp.: 182° C Zers. (aus Benzol) Ausbeute: 39 %

Analyse: $C_{14}H_9N_3$ (219,25) Farbe: gelb

Ber.: C 76,70 H 4,14 N 19,17

Gef.: C 76,85 H 4,21 N 19,42

Charakteristische IR-Banden:

3279 (NH), 2227 (CN), 1543, 1527, 1443, 1420.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): 11,5 (NH), 7,63 (Phenyl.), 7,28 (H-3),
6,57 (H-4), 7,47 (H-5);

$J_{34}=4,16$, $J_{45}=2,4$, $J_{35}=1,4$.

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{max.} = 232$ (3,71), 293 (3,89),
384,5 (4,44).

2-[2,2-Dicyan-1-methyl-vinyl]-pyrrol (68)

0,06 Mol 2-Acetylpyrrol und 0,12 Mol Malonitril werden zusammen mit dem Katalysator aus 0,48 g NH_4Ac und 1,5 ml Eisessig in Benzol 24 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Man ergänzt stündlich Ammoniumacetat und gibt außerdem nach 5 Stunden noch 2,0 g Malonitril hinzu. Nach dem Abkühlen der Mischung wird mit Eiswasser versetzt, die Benzolphase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über CaCl_2 getrocknet. Das Benzol wird soweit abgezogen, daß eine bei 40°C gesättigte Lösung entsteht. Diese läßt man unter Anreiben abkühlen. Die entstehenden gelben Kristalle werden mit Benzol gewaschen zur Entfernung des nicht umgesetzten 2-Acetylpyrrols. Der Rückstand 68 wird aus Ligroin umkristallisiert.

Schmp.: 138°C (aus Ligroin) Ausbeute: 6,0 %

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3$ (157,18) Farbe: gelb

Ber.: C 68,77 H 4,49 N 26,74

Gef.: C 68,27 H 4,36 N 27,00

Charakteristische IR-Banden:

3289 (NH), 2227, 2210 (CN), 1556, 1534, 1443, 1422.

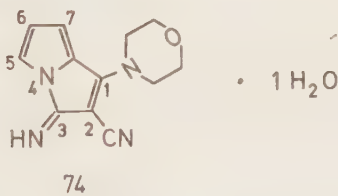
NMR-Spektrum (d_4 -Methanol): 2,58 (CH_3 ,s), 7,36 (H-3,q),
6,48 (H-4,q), 7,56 (H-5,q).

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max.}}$ = 241,5 (3,53), 284 (3,23),
370,5 (4,48).

3H-Pyrrolizine 74, 75

0,01 Mol der entsprechenden Vorstufe werden in der Siedehitze in 96-proz. Äthanol gelöst, mit 1-2 Tropfen Piperidin versetzt und erneut aufgeköcht. Dabei fällt bereits in der Hitze das leuchtend gelbe 3H-Pyrrolizin kristallin aus. Man läßt erkalten und saugt die Verbindung ab. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol ist das Produkt rein.

2-Cyan-3-imino-1-morpholino-3H-pyrrolizin (74)



Aus Verbindung 57. Das erhaltene Pyrrolizin kristallisiert mit 1 Mol H₂O.

Schmp.: 157° C (aus Methanol) Ausbeute: 85 %

Analyse: C₁₂H₁₄N₄O₂ (246,27) Farbe: gelb

Ber.: C 58,53 H 5,73 N 22,75

Gef.: C 58,52 H 5,78 N 22,90

3,486 mg Substanz: 7,475 mg CO₂ und 1,800 mg H₂O

1,938 mg Substanz: 0,408 ccm N₂ bei 26° C und 724 mm.

Charakteristische IR-Banden:

3534 (OH), 3279 (NH), 2198 (CN), 1639 (C=N), 1575, 1538, 1460, 1441, 1221, 1112.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): 8,67 (NH, bs), 7,55 (H-5, q),
6,38 (H-6, q), 6,73 (H-7, q),
3,83 (Morph., bs).

2-Cyan-3-imino-1-piperidino-3H-pyrrolizin (75)

Aus Verbindung 58.

Schmp.: 176° C (aus Äthanol) Ausbeute: quant.

Analyse: $C_{13}H_{14}N_4$ (226,28) Farbe: gelb

Ber.: C 69,00 H 6,24 N 24,76

Gef.: C 69,08 H 5,90 N 24,97

Charakteristische IR-Banden:

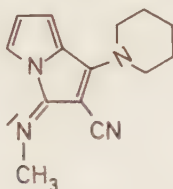
3270 (NH), 2185 (CN), 1650 (C=N), 1590, 1536, 1450, 1308,
1221.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): 8,55 (NH, bs), 7,55 (H-5, q),
6,38 (H-6, q), 6,73 (H-7, q),
1,7, 3,85 (Pip.). $J_{57}=1,0$, $J_{56}=2,9$,
 $J_{67} = 3,8$ Hz.

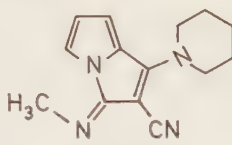
UV-Spektrum (Methanol):

239 (4,36), 287 (4,25), 317,5 (4,29), 445 (3,27).

2-Cyan-3-methylimino-1-piperidino-3H-pyrrolizine (78a) und (78b)



a



b

78

5 mMol (1,13 g) 58 werden in möglichst wenig trockenem Methylenchlorid (5 ml) gelöst und zu 5,5 mMol (0,82 g) Trimethyloxoniumtetrafluoroborat in 3-4 ml Methylenchlorid unter Rühren und Eiskühlung gegeben. Nach 2 Stunden versetzt man die Mischung mit absolutem Äther, saugt die ausfallenden Kristalle ab und wäscht sie mit Äther. Das Salz wird in Wasser gelöst, mit Chloroform unterschichtet und bis zur alkalischen Reaktion mit 5-proz. Natronlauge versetzt. Man rührt noch eine viertel Stunde bis die wäßrige Phase klar ist, trennt die organische Schicht ab und wäscht sie mit NH_4Cl -Lösung und Wasser. Nach dem Trocknen über Siccon und Abziehen des Lösungsmittels wird zur Entfernung der letzten Lösungsmittelspuren bei $45-50^\circ\text{C}$ und 0,01 Torr getrocknet. Dabei kristallisiert die zähe, braune Masse des Isomeren-gemisches 78a und 78b langsam durch.

Charakterisierung des Gemisches:

Schmp.: 112°C (aus Cyclohexan) Ausbeute: 83 %

Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4$ (240,31) Farbe: gelb

Ber.: C 69,98 H 6,71 N 23,31

Gef.: C 70,01 H 6,79 N 22,90

Charakteristische IR-Banden:

2178, 2192 (CN), 1667 (C=N), 1575, 1534, 1468, 1455, 1410.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO) 78a: 3,43 (CH_3 ,s), 7,27 (H-5,q),

6,3 (H-6,q), 6,67 (H-7);

78b: 3,3 (CH_3 ,s), 7,55 (H-5,q), 6,43

(H-6,q), 6,67 (H-7,q), 3,83, 1,68

(Pip.,m); $J_{67} = 3,7$, $J_{45} = 2,9-3,0$,

$J_{57} = 0,9$ Hz.

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{max.} = 240,4$ (4,33), 291 (4,26),

318,5 (4,31), 444 (3,41).

2-Cyan-3-dimethylimono-1-piperidino-3H-pyrrolizinjodid (79)

Weg A: 1,0 g 58 und 0,7 g trockenes Kaliumcarbonat werden in wenig Methyljodid suspendiert und 5 Tage bei 30° C gerührt. Danach zieht man das Methyljodid ab und nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf. Nach dem Filtrieren versetzt man die klare Lösung mit Äther. Das ausfallende Produkt 79 wird mit einer Äther/Methylenchlorid-Mischung 2:1 gewaschen.

Weg B: Das Isomerengemisch 78a und 78b wird mit überschüssigem Methyljodid versetzt und 12 Stunden bei 30° C gerührt. Nach Abziehen des Methyljodids kratzt man den Rückstand 79 mit wenig absolutem Äther an.

Schmp.: 219° C (aus Äthanol) Ausbeute: Weg A: 66 %

Farbe: orange Weg B: 87 %

Charakterisierung der Substanz durch die Elementaranalyse des Perchlorats:

Darstellung des Perchlorats:

79 wird unter leichtem Erwärmen in Äthanol gelöst und unter Rühren in der Kälte mit 70-proz. Perchlorsäure versetzt. Das ausfallende Produkt läßt sich aus Äthanol umkristallisieren.

Schmp.: $217-218^{\circ}\text{C}$ (aus Äthanol) Aussehen: goldgelbe Nadeln

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4$ (354,80)

Ber.: C 50,78 H 5,40

Gef.: C 50,88 H 5,24

3,711 mg Substanz: 6,920 mg CO_2 und 1,740 mg H_2O

Charakteristische IR-Banden des Jodids:

2205 (CN), 1655, 1624, 1560, 1475, 1420.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO) des Jodids:

3,7 (CH_3 , s), 8,0 (H-5) , 6,8 (H-6), 7,43 (H-7), 4,07 ,
1,8 (Pip., m).

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max.}} = 300,5$ (4,26), 324,5 (4,32),
444 (3,51).

1-Methyl-2-[2,2-dicyan-1-piperidino-vinyl]-pyrrol (81)

5 mMol 58 werden mit 5,5 mMol NaH in überschüssigem Methyljodid suspendiert und 48 Stunden gerührt. Man filtriert die Mischung und engt das klare Filtrat ein. Nach dem Anreiben des Rückstandes mit Äther bilden sich die farblosen Kristalle 81.

Schmp.: 131°C (aus Benzol) Ausbeute: 95 %

Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4$ (240,31) farblose Kristalle

Ber.: C 69,98 H 6,71 N 23,31

Gef.: C 70,44 H 6,97 N 23,02

Charakteristische IR-Banden:

2205, 2187 (CN), 1530, 1480, 1440, 1312.

NMR-Spektrum (CDCl_3): 3,73 (CH_3 ,s), 3,6 , 1,73 (Pip.),
6,5 (H-3,q), 6,28 (H-4,q), 6,9 (H-5,q),
 $J_{34} = 4,0$, $J_{45} = 2,8$, $J_{35} = 1,7$ Hz.

2-Cyan-3-oxo-1-piperidino-3H-pyrrolizin (82)

2 mMol 79 werden in Wasser gelöst und mit 5-proz. Natronlauge alkalisch gemacht. Das sich abscheidende rötliche Öl wird in Chloroform aufgenommen, die Chloroform-Phase mit Wasser gewaschen und über Siccon getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels kratzt man den Rückstand mit wenig Äthanol an. Der entstehende Kristallbrei von 82 wird mit wenig Petroläther versetzt und abgesaugt.

Schmp.: 149,5-150° C (Benzol/Petroläther) Ausbeute: 57 %

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ (227,27) gelbe Nadeln

Ber.: C 68,71 H 5,77 N 18,49

Gef.: C 68,80 H 5,88 N 18,22

Charakteristische IR-Banden:

2195 (CN), 1720 (C=O), 1615, 1595, 1544, 1455, 1419 .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): 3,97 (m), 1,77 (m) (Pip.), 7,4 (H-5,q),
6,43 (H-6,q), 6,95 (H-7,q).

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max.}}$ = 277,5 (4,15), 302 (4,27),
421 (3,38), 237,5 (4,37).

3-Acetylimino-2-cyan-1-piperidino-3H-pyrrolizin (84)

5 mMol 75 werden in 10 ml Acetanhydrid einige Sekunden auf 70° C erwärmt. Nach dem Abkühlen der roten Lösung versetzt man mit Wasser. Das sich abscheidende rote Öl kristallisiert nach einiger Zeit zu goldgelben, glänzenden Kristallen durch. Die Substanz 84 wird abgesaugt und aus Benzol oder Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 135,5° C (aus Äthanol)

Ausbeute: 98 %

Analyse: C₁₅H₁₆N₄O (268,32)

Farbe: orange-gelb

Ber.: C 67,15 H 6,01 N 20,88

Gef.: C 67,19 H 6,02 N 21,16

Charakteristische IR-Banden:

2195 (CN), 1700 (C=O), 1660 (C=N), 1585, 1545, 1455, 1440.

NMR-Spektrum (d₆-DMSO): 3,9 , 1,71 (Pip., m), 2,23 (CH₃, s),
7,33 (H-5,q), 6,41 (H-6,q), 6,87 (H-7,q);
J₆₇=3,8 , J₅₆=3,0 , J₅₇=1,0 Hz.

2-Cyan-3-isopropylimino-1-piperidino-3H-pyrrolizin (95)

2 mMol 79 werden unter leichtem Erwärmen in möglichst wenig wasserfreiem Isopropylamin gelöst und tropfenweise unter Ankratzen mit Wasser versetzt. Die ausfallenden Kristalle 95 werden mit Wasser aminfrei gewaschen.

Schmp.: 92° C (Äthanol/H₂O)

Ausbeute: 90 %

Analyse: C₁₆H₂₀N₄ (268,35)

gelbe Nadeln

Ber.: C 71,61 H 7,51 N 20,88

Gef.: C 71,29 H 7,74 N 21,32

Charakteristische IR-Banden:

2179 (CN), 1655 (C=N), 1590, 1540, 1455, 1434, 1413.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): 3,87 , 1,7 (Pip., m), 1,19 (d),
4,47 (sx) (i-prop.);

E-Form: 7,30 (H-5, q), 6,33 (H-6, q), 6,67 (H-7, q);

Z-Form: 7,5 (H-5), 6,45 (H-6), 6,67 (H-7);

$J_{67} = 3,8$; $J_{56} = 2,8$; $J_{57} = 1,0$ Hz.

2-Cyan-3-cyclohexylimino-1-piperidino-3H-pyrrolizin (96)

Analog Verbindung 95 wird das Salz 79 mit wasserfreiem Cyclohexylamin umgesetzt.

Schmp.: 145-147° C (aus Äthanol) Ausbeute: 95 %

Analyse: $C_{19}H_{24}N_4$ (308,41) gelbe, harte Kristalle

Ber.: C 73,99 H 7,84 N 18,17

Gef.: C 74,09 H 7,88 N 18,04

Charakteristische IR-Banden:

2180 (CN), 1655 (C=N), 1580, 1538, 1471, 1412 .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): 3,87 , 1,7 (Pip., m), etwa 4,0 , 1,53

(Cyclohex., m), 7,25 (H-5, q), 6,3

(H-6, q), 6,6 (H-7, q);

$J_{67} = 3,8$, $J_{56} = 2,8$, $J_{57} = 1,0$ Hz

2-Cyan-3-imino-1-pyrrolyl-2'-3H-pyrrolizin (97)

2 mMol 65 werden in möglichst wenig Äthanol 2-3 Minuten gekocht. Aus der sich rotfärbenden Lösung fallen bereits in der Hitze rote Nadeln aus. Nach dem Erkalten saugt man ab und kristallisiert aus Äthanol oder Benzol um.

Schmp.: oberhalb 192° C Zers. (aus Benzol) Ausbeute: 90 %

Analyse: $C_{12}H_8N_4$ (208,22) rote Nadeln

Ber.: C 69,22 H 3,87 N 26,91

Gef.: C 68,92 H 4,31 N 26,71

Charakteristische IR-Banden: 3385, 3265 (NH), 2205 (CN), 1650
(C=N), 1590, 1550, 1505, 1464, 1435.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): 6,43, 7,4 (Pyrrolprot.), 9,97, 11,7 (NH),
7,63 (H-5,q), 6,43 (H-6,q), 7,07 (H-7,q),
 $J_{57} = 0,8$, $J_{56} = 2,8$, $J_{67} = 3,48$ Hz.

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{max.} = 245$ (3,95), 271 (3,72), 323,5
(3,97), 436,5 (4,44), 536 (3,74).

2-Cyan-3-imino-1-methylmercapto-3H-pyrrolizin (98)

2 mMol 66 werden in wenig wasserfreiem Triäthylamin 10-20 Sekunden gekocht. Man filtriert die heiße Lösung und läßt erkalten. Die ausfallenden orangeroten Kristalle werden mit Petroläther gewaschen und aus einem Benzol/Petroläther-Gemisch umkristallisiert.

Schmp.: 113° C (Benzol/Petroläther) Ausbeute: 60-70 %

Analyse: $C_9H_7N_3S$ (189,17) Farbe: orange-rot

Ber.: C 57,14 H 3,73 N 22,21

Gef.: C 57,08 H 3,80 N 22,39

Charakteristische IR-Banden:

3270 (NH), 2218 (CN), 1662 (C=N), 1500, 1550, 1450, 1430 .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): 2,9 (CH₃,s), 9,97 (NH), 7,59 (H-5,q),
6,4 (H-6,q), 6,69 (H-7,q);

$J_{57} = 0,8$, $J_{56} = 2,8$, $J_{67} = 3,6$ Hz.

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max.}} = 235$ (4,0), 348 (3,92), 427
(4,0), 550 Schulter (2,67).

Darstellung der Pyrrolizine 75 und 99

0,5 mMol 66 oder 98 werden in möglichst wenig Äthanol in der Siedehitze gelöst, mit 0,55 mMol sekundärem Amin versetzt und erneut aufgeköcht. Bereits in der Hitze fällt das gelbe Produkt unter Freiwerden von Methylmercaptan aus. Nach dem Erkalten spült man die voluminöse Masse mit Äther auf eine Fritte, saugt ab und wäscht mit Äther nach.

2-Cyan-3-imino-1-piperidino-3H-pyrrolizin (75)

Sekundäres Amin: Piperidin

Ausbeute: 85 %

Charakterisierung der Substanz: Siehe S. 126

2-Cyan-3-imino-1-pyrrolidino-3H-pyrrolizin (99)

Sekundäres Amin: Pyrrolidin

Schmp.: 193,3° C (aus Äthanol) Ausbeute: 81 %

Analyse: C₁₂H₁₂N₄ (212,25) Farbe: gelb

Ber.: C 67,91 H 5,70 N 26,40

Gef.: C 68,23 H 5,68 N 26,83

Charakteristische IR-Banden:

3260 (NH), 2195 (CN), 1652 (C=N), 1605, 1554, 1460, 1445 .

NMR-Spektrum (d₆-DMSO): 3,77, 2,0 (Pyrrolidinprot. ,m),
8,86 (NH), 7,5 (H-5), 6,33 (H-6),
6,53 (H-7).

2-Cyan-3-imino-1-isopropylamino-3H-pyrrolizin (100)

1 mMol 66 oder 98 werden in wenig Tetrahydrofuran aufgekocht, mit 2,0 mMol Isopropylamin versetzt und 10 Minuten gekocht. Man dampft das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in Wasser auf und schüttelt mit Chloroform aus. Nach dem Trocknen der Chloroformphase über CaCl₂ engt man ein und fällt 100 mit Petroläther aus.

Schmp.: 205° C (aus CHCl₃/Petroläther) Ausbeute: 5-8 %

Analyse: C₁₁H₁₂N₄ (200,24) Farbe: gelb

Ber.: C 65,98 H 6,04 N 27,98

Gef.: C 65,70 H 6,05 N 28,31

Charakteristische IR-Banden:

3280 (NH), 2190 (CN), 1662 (C=N), 1607, 1570, 1545, 1425 .

NMR-Spektrum (d₆-DMSO): 1,28 (d), 4,2 (m)(i-Prop.), 8,8 (NH),
7,5 (H-5), 6,35 (H-6), 6,6 (H-7).

2-Cyan-1-cyclohexylamino-3-imino-3H-pyrrolizin (101)

1 mMol 66 oder 98 wird in wenig Äthanol erhitzt, mit 1,2 mMol Cyclohexylamin versetzt und weitere 2 Minuten gekocht. Nach dem Abkühlen der Lösung versetzt man mit Petroläther und saugt die ausfallenden Kristalle 101 ab.

Schmp.: 202,5° C (Benzol/Petroläther) Ausbeute: 30 %

Analyse: C₁₄H₁₆N₄ (240,3) Farbe: gelb

Ber.: C 69,97 H 6,71 N 23,32

Gef.: C 70,12 H 7,12 N 23,74

Charakteristische IR-Banden:

3272 (NH), 2185 (CN), 1662 (C=N), 1605, 1568, 1543, 1450, 1428.

NMR-Spektrum (d₆-DMSO): 3,77 , 1,57 (Cyclohex.,m), 8,8 (NH),

7,5 (H-5), 6,33 (H-6), 6,6 (H-7).

3-Imino-1-methylamino-2-(N²-methylcarboxamidin)-3H-pyrrolizin (102)

Man suspendiert 2 mMol 75 in Äthanol, leitet 1 Stunde lang in der Siedehitze Methylamin ein und kocht 2 weitere Stunden. Die Lösung bleibt einen Tag bei Raumtemperatur stehen. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Äthanol/Petroläther verrieben, wobei 102 kristallin anfällt. Man wäscht mit Äthanol/Petroläther (1:20).

Schmp.: 141° C (aus Äthanol/Petroläther) Ausbeute: 40 %

Analyse: C₁₀H₁₃N₅ (203,24) Farbe: gelb

Ber.: C 59,09 H 6,45 N 34,46

Gef.: C 58,50 H 6,57 N 34,60

Charakteristische IR-Banden:

3445, 3280, 3265 (NH), 1580-1660 (breit), 1540, 1510, 1470,
1414, 1310, 1246.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): 7,5 (H-5,q), 6,33 (H-6, H-7,m),
8,0 (NH, b, Integral: 3,7),
3,3, 2,85 (CH_3 ,s, Integral: 6).

2- [2-Cyan-1-methylamino-vinyl-2-carboxamid]-pyrrol (103)

1 mMol 75 wird in 40-proz. wäßriger Methylaminlösung suspendiert und eine Stunde am Rückfluß gekocht, wobei die Substanz in Lösung geht. Man läßt 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen, saugt die entstandenen Kristalle 103 ab und wäscht sie mit Wasser.

Schmp.: 244,5° C (aus Dimethoxyäthan/Petroläther)

Ausbeute: 65 % farblose Nadeln

Analyse: $C_9H_{10}N_4O$ (190,21)

Ber.: C 56,83 H 5,30 N 29,46

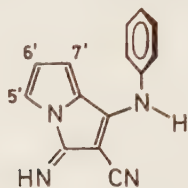
Gef.: C 56,51 H 5,47 N 29,34

Charakteristische IR-Banden:

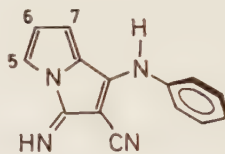
3470, 3345, 3250 (NH), 2188 (CN), 1650, 1615, 1537, 1495,
1422, 1410.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): 11,25, 9,0, 8,11 (NH,b, Intr.: 1:1:2),
6,9 (H-3), 6,13 (H-4), 7,11 (H-5),
2,89 (CH_3 , bs).

1-Anilino-2-cyan-3-imino-3H-pyrrolizin (104)



a



b

104

59 wird in Äthanol 10 Minuten lang gekocht, wobei die gelben Kristalle von 104 ausfallen. Die Substanz kristallisiert nach dem Umkristallisieren aus Äthanol mit einem halben Mol H_2O .

Schmp.: $204,5^{\circ} C$ (aus Äthanol)

Ausbeute: 94 %

Analyse: $C_{14}H_{11}N_4O_{0,5}$ (243,27)

Farbe: gelb

Ber.: C 69,12 H 4,56 N 23,03

Gef.: C 69,19 H 4,79 N 22,69

Charakteristische IR-Banden:

3340, 3190 (H-Brücken geb. NH), 2204 (CN), 1680, 1645, 1584, 1556, 1466, 1439.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): 7,33 (Phenylprot., m), 8,78, 9,02 (NH),

104a: 6,68 (H-5'), 6,18 (H-6'), 5,85 (H-7') 30 %

104b: 6,47 (H-6), 6,80 (H-7) 70 %,

$J_{67} = 3,5$, $J_{56} = 3,0$, $J_{57} = 1,0$.

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{max.} = 288$ (4,3) (Schulter), 415 (3,59).

2-Cyan-3-imino-1-N-methylanilino-3H-pyrrolizin (105)

Zu 5,5 mMol Trimethyloxoniumtetrafluoroborat in 5 ml trockenem Methylenchlorid werden unter Eiskühlung 5 mMol 105 in 5 ml Methylenchlorid gegeben und 1 Stunde bei 0° C gerührt. Man schüttelt die Methylenchloridlösung mit 5-proz. Natronlauge aus, wäscht danach die organische Phase mit NH₄Cl-Lösung und H₂O und trocknet über Siccon. Nach Abziehen des Lösungsmittels versetzt man den Rückstand mit Äthanol und Äther und saugt die ausfallenden Kristalle 105 ab.

Schmp.: oberhalb 165° C Zers. (Benzol/Petroläther)

Ausbeute: 40 % Farbe: gelb

Analyse: C₁₅H₁₂N₄ (248,29)

Ber.: C 72,56 H 4,87 N 22,57

Gef.: C 72,74 H 4,87 N 22,53

Charakteristische IR-Banden:

3255 (NH), 2195 (CN), 1604, 1585, 1570, 1495, 1474, 1436, 1421.

NMR-Spektrum (CDCl₃): 3,81 (CH₃, s), 7,5 (Phenyl., m), 8,1 (NH),
6,55 (H-5,q), 6,03 (H-6,q), 5,32 (H-7,q),
J₆₇ = 3,15, J₅₆ = 3,55, J₅₇ = 0,8.

UV-Spektrum (Methanol): λ_{max.} = 242,5 (4,19), 309 (4,12),
458 (2,88).

2-Cyan-1-N-methylanilino-3-methylimino-3H-pyrrolizin (106)

Analog Verbindung 105 durch Methylieren von 105.

Schmp.: 156° C Zers. (CHCl₃/Petroläther) Ausbeute: 33 %

Analyse: C₁₆H₁₄N₄ (262,32) gelbe Nadeln

Ber.: C 73,26 H 5,38 N 21,36

Gef.: C 73,22 H 5,22 N 21,76

Charakteristische IR-Banden:

2196 (CN), 1614, 1590, 1498, 1469, 1439, 1417.

NMR-Spektrum (CDCl₃): 3,53, 3,85 (CH₃,s), 7,5 (Phenyl.,m),
6,41 (H-5,q), 6,09 (H-6,q), 5,41 (H-7,q)

$J_{67} = 3,1$, $J_{56} = 3,6$, $J_{57} = 1,0$.

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max.} = 242$ (4,31), 311 (4,32),
458 (3,39).

Spaltprodukt 108b

5 mMol 67 werden in 4 ml Äthanol zum Sieden erhitzt, mit 5,5 mMol Piperidin versetzt und einige Sekunden weiter erhitzt. Man filtriert die heiße Lösung und versetzt das Filtrat mit Äther. Die ausfallenden roten Kristalle werden aus Benzol umkristallisiert.

Schmp.: oberhalb 330° C Zers. (aus Benzol) Ausbeute: 44 %

Analyse: C₁₉H₂₀N₄ (304,38) grünrote Nadeln

Ber.: C 74,97 H 6,62 N 18,41

Gef.: C 75,22 H 6,95 N 18,10

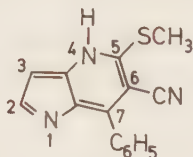
Charakteristische IR-Banden (Methylenchloridlösung):

3472 (asym. NH), 3380 (sym. NH), 2219 (CN), 1645, 1600, 1563.

NMR-Spektrum (CDCl₃): 7,47 (Phenyl.), 6,05-7,47 (olefinische Protonen, Integr. 3), 4,83 (NH₂),
1,67, 3,37, 2,8 (Pip.).

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max.} = 482,5$ (4,92), 330, 304
(Schultern), 278,7 (4,03),
261,7 (4,08).

6-Cyan-5-methylmercapto-7-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin (114)



114

Weg A : In die siedende Mischung von Pyrrol-Natrium aus 0,03 Mol Natriumhydrid und 0,03 Mol Pyrrol in 50 ml Tetrahydrofuran tropft man 0,03 Mol 3-Methylmercapto-3-phenyl-2-cyanacrylnitril in 60 ml Tetrahydrofuran so schnell, daß die Mischung im Sieden bleibt. Man rührt mindestens 10 Stunden am Rückfluß. Die filtrierte Lösung wird etwas eingeeengt und mit Eiswasser hydrolysiert. Das ausfallende Produkt wird zur Reinigung über eine neutrale Aluminiumoxidsäule gegeben.

Vorschrift: Al_2O_3 wird in Äther suspendiert, die gesättigte Lösung des Rohproduktes in Acetonitril aufgegeben und 1. mit Äther (Eluat verwerfen), 2. mit Äther: Acetonitril (8:2) eluiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels resultieren rot-grüne Kristalle, die mit wenig absolutem Methanol oder Aceton gewaschen werden.

Weg B : 1 mMol der in Tetrahydrofuran gelösten Verbindung 67 wird zu 10 mMol Natriumhydrid in THF getropft und zum Sieden erhitzt. Danach leitet man eine halbe Stunde Methylmercaptan ein, wobei sich die Mischung braungrün verfärbt. Anschließend wird der Überschuß an Natriumhydrid vorsichtig mit etwas Wasser zerstört, die Lösung filtriert, mit Eiswasser

versetzt und die ausfallenden halbfesten Produkte in Chloroform aufgenommen. Nach dem Trocknen der Lösung über CaCl_2 zieht man das Lösungsmittel ab und gibt den Rückstand zur Reinigung in der oben beschriebenen Weise über eine neutrale Al_2O_3 -Säule.

Schmp.: 134°C

Rohausbeute Weg A: 20 %

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$ (265,34)

Weg B: 18 %

rotgrüne Nadeln

Ber.: C 67,9 H 4,18 N 15,84 S 12,09

Gef.: C 68,07 H 4,35 N 15,70 S 11,61

Charakteristische IR-Banden:

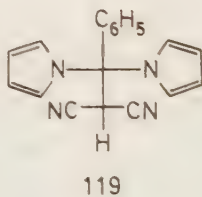
3288 (NH), 2200 (CN), 1635, 1603, 1552, 1524, 1492, 1455, 1435.

NMR-Spektrum (CDCl_3): 2,6 (CH_3 , s), 7,6 und 8,0 (Phenyl., m),
8,23 (NH), 6,71 und 6,25 (olef. Prot., d),
 $J_{23} = 3,9 \text{ Hz}$.

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max.}} = 269,0 (3,94), 332,0 (3,98),$
482,5 (4,47).

Massenspektrum: Molekülpeak bei 265

2-Cyan-3-phenyl-3,3-dipyrrolyl-1'-propionitril (119)



Zu dem aus 0,08 Mol Natriumhydrid und 0,04 Mol Pyrrol hergestellten Pyrrol-Natrium in Tetrahydrofuran tropft man 0,04 Mol

3-Methylmercapto-3-phenyl-2-cyanacrylnitril (11c) in Tetrahydrofuran und läßt 12 Stunden bei Raumtemperatur, danach noch eine Stunde am Rückfluß rühren. Nach Zerstören des Natriumhydridüberschusses mit wenig Wasser filtriert man und engt die klare Tetrahydrofuranlösung etwas ein. Man hydrolysiert mit Eiswasser und saugt die ausfallenden Kristalle, die aus einem Gemisch von 118 und 114 bestehen, ab.

Die klare wäßrige Lösung wird unter Kühlen mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Die dabei anfallenden halbfesten Produkte extrahiert man nach dem Trocknen mit Cyclohexan. 119 kristallisiert beim Erkalten der Cyclohexanlösung in Form von farblosen Nadeln aus. Diese wurden weiter gereinigt durch Sublimation bei 92° C und 0,01 Torr.

Schmp.: 112° C (nach Subl.) Ausbeute: 34 %

Analyse: C₁₈H₁₄N₄ (286,34) farblose Nadeln

Ber.: C 75,50 H 4,93 N 19,57

Gef.: C 75,83 H 4,92 N 19,3

Charakteristische IR-Banden:

2247 (CN), 1558, 1515, 1462, 1447.

NMR-Spektrum (CDCl₃): 6,63 (t), 6,33 (t), 5,17 (s),
7,13, 7,53 (Phenyl., m).

1-[2,2-Dicyan-1-phenyl-vinyl]-pyrrol (118)

Das bei der Aufarbeitung von 119 anfallende kristalline Gemisch aus 114 und 118 reinigt man chromatographisch über eine neutrale Al_2O_3 -Säule: Eine gesättigte Lösung des Gemisches in CH_3CN wird auf die Säule gegeben und mit Äther eluiert. Die nach Einengen des Eluats gewonnenen Kristalle 118 kristallisiert man aus Methanol um.

Chromatographiert man weiter mit Acetonitril : Äther 2:8, so fällt eine weitere aus 114 bestehende Kristallfraktion an. Die Ausbeute an 114 beträgt weniger als 4 %.

118: Schmp.: 124°C (aus Methanol) Ausbeute: 18 %

Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3$ (219,25) gelbe Nadeln

Ber.: C 76,69 H 4,14 N 19,17

Gef.: C 76,77 H 4,19 N 19,33

Charakteristische IR-Banden:

2222, 2212 (CN), 1592, 1577, 1555, 1538, 1464.

NMR-Spektrum (CDCl_3): 6,47 (t), 7,07 (t), 7,6 (Phenyl., m).

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max.}} = 281$ (4,08), 319,5 (4,22).

Lebenslauf

Am 14. März 1943 wurde ich als Tochter des Klavierbau-meisters Eugen Weber und seiner Ehefrau Gerda, geb. Neu-schäfer, in Hagen/Westf. geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule von Ostern 1949 bis zum Frühjahr 1953 bestand ich die Aufnahmeprüfung für die Ricarda-Huch-Schule Hagen, wo ich am 7. März 1962 die Ab-schlußprüfung der Frauenoberschule ablegte.

Nach Absolvieren einer Ergänzungsprüfung in Latein und Mathematik zur Erlangung der Hochschulreife begann ich Ostern 1963 in der Rathausapotheke in Hagen die Praktikantenzeit, die ich am 25. März 1965 mit der Pharmazeutischen Vorprüfung abschloß.

Von Mai bis September 1965 arbeitete ich in der Löwen-apotheke Eckernförde. Im Wintersemester 1965/66 nahm ich das Pharmaziestudium an der Universität Bern auf, das ich ab Herbst 1966 an der Philipps-Universität Marburg fortsetzte und im Oktober 1968 mit der Pharmazeutischen Staatsprüfung abschloß.

Nach der Kandidatenzeit in der Bahnhofsapotheke Osnabrück und der Engel-Apotheke Hamm kehrte ich im April 1969 an die hiesige Universität zurück und nahm an einem Praktikum für Fortgeschrittene teil. Seit dem Wintersemester 1969 arbeitete ich an der vorliegenden Dissertation unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Hartke am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg.

Im November 1969 erhielt ich meine Approbation als Apothe-kerin. Seit Oktober 1970 bin ich wissenschaftliche Angestellte. Im Juli 1972 heiratete ich den Apotheker und Lebensmittel-chemiker Dr. Manfred Radau.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

Böhme, Dimroth, Ebel, Feitknecht, Hartke, Kating, List, Nultsch, Oeschger, Schmid, Schmitz, Seitz, Signer, Unter-halt und Walcher.

